



南昌大学第二附属医院

肺癌组织 26 基因检测（高通量测序）报告单



目录

样本信息.....	1
检测内容.....	2
检测结果.....	3
附录.....	4
1. 基因变异及靶向药物结果解析.....	4
2. 常见靶向药物相关基因检测列表.....	5
参考文献.....	20



姓名：李金泉

南昌大学第二附属医院

江西省分子医学重点实验室 • 高通量测序平台

肺癌组织 26 基因检测（高通量测序）

样本信息

姓名：	李金泉	性别：	男	年龄：	49 岁
登记号：	0003539152	病理号：	T14720	样本编号：	NLC2110209
科室：	呼吸科	床号：	/	样本类型：	石蜡包埋胸 水沉渣卷片
临床诊断：	肺腺癌	送检日期：	2021-10-18	送检医生：	何丽蓉



检测内容

● 基因列表：

EGFR	ALK	ROS1	BRAF	KRAS	PIK3CA
AKT1	CTNNB1	ERBB2	ERBB4	FGFR1	FGFR3
FGFR2	SMAD4	MET	NOTCH1	NRAS	NTRK1
DDR2	MAP2K1	PTEN	RET	STK11	TP53
FBXW7	UGT1A1				

● 检测方法：高通量基因测序（半导体测序法）

● 质量控制：

质控环节	质控参数		质控数据	质控标准
病理质控	肿瘤细胞含量		50%	≥10%
核酸质控	DNA	DNA 总量	585ng	≥10ng
		文库出库量	206.84ng	≥40ng
	RNA	RNA 总量	520ng	≥40ng
		文库出库量	107.77ng	≥30ng
测序质控	DNA	下机数据量	616.76M	≥100M
		平均测序深度	49835X	≥3000X
		目标区域覆盖度	100%	≥95%
	RNA	下机数据量	137.19M	≥25M
		Reads 数	1392.5k	≥150k
总体质量评估	合格			



检测结果

本样本中未检测到相应的变异位点。

突变基因	检测结果	丰度/NDF	潜在受益药物			潜在耐药信息
			A 级	B 级	C 级	
无	无	无	无	无	无	无

- 注：
- 1. (突变)丰度：在某位点产生突变的等位基因在该位点全部等位基因中所占比率。
 - 2. 若该基因发生的是融合突变，使用 NDF 值。NDF 值指该位点的融合支持 Reads 数占样本总 Reads 数的比例的对数值（log 值）。多重 PCR 法在 RNA 水平检测融合基因，只扩增融合支持序列，不扩增目标融合断点的野生型序列。样本总 Reads 主要为 Panel 内参基因 Reads。NDF<0，NDF 值越大，代表支持融合 Reads 数检出越多。
 - 3. 潜在受益药物：A 级：FDA/NMPA 已经批准或各指南推荐在本癌种该靶点上可用的药物；B 级：大型已注册 II、III、IV 期临床试验证实在本癌种该靶点可用的药物；C 级：其他癌种 A 级证据，或 I 期临床试验/临床个例/研究者独立开展的多病例小型临床研究证实在本癌种该靶点可用的药物，或本癌种该靶点用药符合正在招募的大型已注册临床试验入组标准。
 - 4. 潜在耐药信息：FDA/NMPA 已经批准的、NCCN 指南推荐的、药物敏感性可能降低或产生耐药的靶向药物。
 - 5. 黑色粗体药物：FDA/NMPA 已批准药物，未加粗药物为未上市药物。
 - 6. * 标注的药物：NMPA 批准的靶向药物。
 - 7. # 标注的药物：符合正在招募的大型已注册临床试验入组标准的药物。
 - 8. 本报告仅对本次标本检测负责，结果仅供医生参考。

检测者：金洁 报告者：江玲红 审核者：中阳 报告日期：2021-10-26



附录

1. 基因变异及靶向药物结果解析

本报告中未检出靶向基因变异，无靶向药物结果解析。

注：

1. 获批上市指靶向药物已被批准用于表格中对应的相关疾病，包含 FDA 或 NMPA 获批上市，在“基因变异信息及用药指导”表格中标注* 的靶向药物为 NMPA 批准的药物。获批上市药物的循证医学证据为该靶向药物的批文等相关信息。
2. 指南推荐指在 NCCN\CSCO\ASCO\ESMO 指南中有明确的表格或文字说明，有本癌种该位点突变可获益的靶向药。
3. 正在开放招募的临床试验药物信息来自 www.clinicaltrials.gov 和 www.chinadrugtrials.org.cn。临床试验信息实时更新，使用相关结果时，请务必确认其最新状态。



2. 常见靶向药物相关基因检测列表

2.1 NCCN 指南推荐相关基因列表

EGFR

基因说明	EGFR 基因位于 7p11，是原癌基因 c-erbB1 的表达产物，表皮生长因子受体（HER）家族的跨膜受体酪氨酸激酶之一。该蛋白由胞外的结合区、跨膜区及胞内区（包含酪氨酸激酶结构域）组成，通过与多种表皮生长因子结合，其自身发生二聚化并磷酸化，进而引发细胞内信号通路，影响细胞增殖等生物学过程。EGFR 基因突变、扩增或过表达会导致 EGFR 蛋白的表达量过高或活性过强，引起细胞的异常增殖、分化以及血管增生，并能抑制肿瘤细胞的凋亡。数据显示，EGFR 突变占西方 NSCLC 的 10-20%，这一比例在东亚、女性、无吸烟史的肺腺癌患者中尤其高，中国肺腺癌患者 EGFR 突变率高达 50%，EGFR 热点突变集中于激酶结构域 18~21 号外显子，与 EGFR 相关的疾病还包括头颈部实体瘤、鳞状细胞癌、结直肠癌、鼻咽癌等。
靶向药物	厄洛替尼*、吉非替尼*、阿法替尼*、达可替尼*、奥希替尼*、埃克替尼*、阿美替尼*、西妥昔单抗*、帕尼单抗、伏美替尼*、奈西单抗+吉西他滨+顺铂、厄洛替尼+雷莫芦单抗、厄洛替尼+贝伐珠单抗、凡德他尼+多西他赛、Pozotinib
用药提示 (仅供参考)	EGFR 基因是非小细胞肺癌（NSCLC）中最常见的驱动基因之一。EGFR 基因中 exon19 del, exon19 ins, exon21 (L858R, L861Q), exon 18 (G719X), exon20 (S768I) 的突变与 EGFR TKI [PMID: 16531062]、厄洛替尼+雷莫芦单抗[PMID: 31591063]的敏感性相关。EGFR exon20 的插入突变通常与 EGFR TKI 的耐药预后相关[PMID: 19418618; PMID: 16299703]。研究发现，EGFR TKI 的原发耐药通常与 KRAS 的突变相关；获得性耐药通常与 EGFR 基因的次级突变（如 T790M）、旁路激酶的扩增（如 MET 基因）、从非小细胞肺癌向小细胞肺癌的组织学转变以及上皮细胞-间充质转化（EMT）相关。在非小细胞肺癌中，EGFR T790M 对 EGFR TKIs 产生耐药性，但 EGFR T790M 对 EGFR TKIs（奥希替尼[PMID: 29151359]、阿美替尼[PMID: 32916310]、伏美替尼[J Clin Oncol. 2020; 38(suppl 15): abstr 9602]）敏感，携带 EGFR 20 号外显子插入突变的患者对 Pozotinib 敏感[PMID: 29686424; PMID: 29162564]，EGFR 扩增的患者对凡德他尼+多西他赛[PMID: 25057173]敏感；在非鳞非小细胞肺癌中，EGFR 敏感突变对厄洛替尼+贝伐珠单抗敏感[PMID: 30975627]。在肺鳞癌中，EGFR 扩增的患者对奈西单抗+吉西他滨+顺铂敏感[PMID: 29158193]。在结肠癌中，EGFR 扩增与抗 EGFR 抗体如西妥昔单抗的疗效正相关，而部分 EGFR 突变特别是胞外域点突变与抗 EGFR 抗体如西妥昔单抗耐药相关。FDA 批准西妥昔单抗用于 KRAS 突变阴性（野生型），EGFR 表达阳性的转移性结直肠癌患者；NMPA 批准西妥昔单抗单药用于表皮生长因子受体过度表达的，对以伊立替康为基础的化疗方案耐药的转移性结直肠癌的治疗。在结直肠癌中，EGFR 扩增的患者对帕尼单抗敏感[PMID: 17664472]。另外，凡德他尼是一种多靶点（EGFR, RET, VEGFR2 等）激酶抑制剂；尼妥珠单抗、西妥昔单抗等 EGFR 的单克隆抗体[PMID: 24493829; PMID: 23359171; PMID: 22215752; PMID: 22588155]，联合其他靶向药、单抗以及化疗药用于肺癌的治疗的临床试验正在开展。

ALK

基因说明	ALK 位于染色体 2p23，是致癌驱动基因，该基因编码的蛋白是受体酪氨酸激酶家族的一部分，该蛋白为一种跨膜受体酪氨酸激酶，是胰岛素受体超家族的一员，受体酪氨酸激酶通过信号传导将信号从细胞表面传导到细胞内，并通过激活 MAPK 和 PI3K 信号通路促进细胞增殖。ALK 基因与 EML4 或其他基因（TFG, KIF5B 等）的融合是非小细胞肺癌中仅次于 EGFR 突变的第二个分子亚型，约占 7%，在无吸烟史，年轻，及肺腺癌患者人群中占比更高。ALK 激活突变、融合、扩增已经在各种癌症中被报道过，包括非小细胞肺癌、结直肠癌、卵巢癌、横纹肌肉瘤等。
靶向药物	克唑替尼*、塞瑞替尼*、布吉他滨、阿来替尼*、劳拉替尼、恩沙替尼*



用药提示 (仅供参考)

FDA 批准克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、劳拉替尼和布吉他滨用于 ALK 阳性非小细胞肺癌患者的治疗。NMPA 批准恩沙替尼用于克唑替尼治疗后进展或克唑替尼不耐受的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者；批准克唑替尼、阿来替尼和塞瑞替尼用于 ALK 阳性非小细胞肺癌患者的治疗；批准塞瑞替尼用于 ALK 阳性非小细胞肺癌患者的一线治疗或者克唑替尼治疗后进展或克唑替尼不耐受的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者的二线治疗。在非小细胞肺癌中，ALK 融合对 ALK TKIs 药物克唑替尼[PMID: 25470694]、塞瑞替尼[PMID: 28126333]、阿来替尼[PMID: 28586279]、布吉他滨[PMID: 30280657]、劳拉替尼[PMID: 33207094]、恩沙替尼敏感[PMID: 29563138]；对 EGFR TKIs 药物埃克替尼、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼、达可替尼产生耐药性[PMID: 19667264]；ALK 酪氨酸激酶结构域关键位点（包含 1151Tins、L1152R、C1156Y、F1174L、L1196M、G1202R、S1206Y、G1269A、F1174V、F1245C）发生突变会导致对一代 ALK 抑制剂克唑替尼产生耐药性[PMID: 22277784]，L1196M、G1269A、I1171T、S1206Y 位点突变对二代 ALK 抑制剂塞瑞替尼敏感[PMID: 24675041]，L1196M、G1269A、C1156Y、F1174L、1151Tins、L1152R 位点突变对二代 ALK 抑制剂阿来替尼敏感[PMID: 26579422]。ALK 拷贝数变异还与结直肠癌的发生及预后有关[PMID: 24129244]。

ROS1

基因说明

ROS1 基因位于 6q22.1，是一种原癌基因，由该基因编码的蛋白质是 I 型整合膜蛋白，具有酪氨酸激酶活性，可以充当生长或分化因子受体。ROS1 基因的染色体重组最初在胶质母细胞瘤中发现。ROS1 融合被认为是非小细胞肺癌和胆管癌的驱动突变。ROS1 融合包含一个完整的酪氨酸激酶，其下游信号可激活细胞信号通路，刺激细胞生长和细胞增殖。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%）。

靶向药物

克唑替尼*、恩曲替尼、劳拉替尼、塞瑞替尼*

用药提示 (仅供参考)

ROS1 基因重排代表一类新的独特的 NSCLC 分子亚型，一般认为 ROS1 融合基因阳性的肺癌患者，不伴有 EGFR 突变和（或）ALK-EML4 融合基因及 KRAS 突变，但随着研究的深入以及实验技术的发展，目前有少量研究发现，ROS1 融合基因可以与其他驱动基因变异共存。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[PMID: 30980071; PMID: 29596029]。FDA 批准恩曲替尼用于治疗 ROS1 阳性的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者，克唑替尼可用于 ROS1 阳性的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。然而使用克唑替尼治疗后的一段时间，会逐渐出现耐药迹象，进一步活检发现主要耐药位点为 G2032R，除此之外，D2033N, L2026M, L1951R 可能也是较为少见的耐药位点[PMID: 25688157]，ROS1 融合与 EGFR TKI 的原发性耐药有关[PMID: 30568455; PMID: 31124056]。NCCN 指南推荐克唑替尼、恩曲替尼用于 ROS1 重排阳性的转移性或晚期非小细胞肺癌患者的首先一线治疗，塞瑞替尼用于 ROS1 重排阳性的 NSCLC 患者的一线治疗，劳拉替尼用于经恩曲替尼、克唑替尼或塞瑞替尼治疗后疾病进展的 ROS1 重排的非小细胞肺癌患者的后续治疗。恩曲替尼和克唑替尼治疗 ROS1 融合的实体瘤患者的临床研究正在开展。



BRAF

基因说明	BRAF 基因位于染色体 7q34，该基因编码的蛋白属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 RAF 家族。该蛋白有助于细胞外的化学信号传递到细胞核，在 MAP 激酶/ERK 信号通路中起调节作用，从而影响细胞的分裂、分化和分泌。BRAF 的激活突变或扩增会引起细胞增殖不受控制，进而导致肿瘤发生，在肺癌、胃癌、乳腺癌、结直肠癌等中突变率约 5%-10%，其中 BRAF 在结直肠癌中突变频率 4%-10%，以 V600E 为主，还可见 G466A、G469E、N581I、D594G、K601E 等激酶区致癌性突变。
靶向药物	达拉非尼+曲美替尼*、西妥昔单抗*、帕尼单抗、康奈非尼+西妥昔单抗、康奈非尼+帕尼单抗、维莫非尼、康奈非尼+贝美替尼+西妥昔单抗、维莫非尼+西妥昔单抗、维莫非尼+伊立替康+西妥昔单抗
用药提示 (仅供参考)	携带 BRAF 突变的肿瘤中约一半为 BRAF V600E 突变。BRAF 突变病人具有独特的临床病理特征：以吸烟人群为主，预后欠佳，对含铂化疗方案反应率低。FDA 批准达拉非尼联合曲美替尼的组合法用于 BRAF V600E 突变的晚期非小细胞肺癌患者。NCCN 指南推荐达拉非尼联合曲美替尼可作为具有 BRAF V600E 突变的非鳞非小细胞肺癌患者的一线治疗方案，联合治疗不耐受的患者建议使用单药达拉非尼或维莫非尼进行治疗，EGFR-TKI 不适用于携带 BRAF V600E 突变的非小细胞肺癌患者[NCCN_Non-Small Cell Lung Cancer_2021_V5]。BRAF V600E 突变是结直肠癌患者的不良预后因子，携带 BRAF V600E 的结直肠癌患者获益于西妥昔单抗或帕尼单抗（单药或者联合化疗）的可能性极低，对 BRAF 抑制剂单药治疗也不敏感[PMID: 25673558; PMID: 22608338; PMID: 26460303]，FDA 批准西妥昔单抗和帕尼单抗用于治疗 RAS 和 BRAF 野生型的转移性结直肠癌患者，批准康奈非尼+西妥昔单抗用于 BRAF V600E 既往治疗进展的结直肠癌患者。NCCN 指南推荐康奈非尼+西妥昔单抗/帕尼单抗治疗携带 BRAF V600E 的不可切除或转移性结直肠癌患者的一线治疗和后续治疗[NCCN_Colon Cancer_2021_V2]。在结直肠癌中，BRAF V600E 突变的患者对康奈非尼+帕尼单抗、康奈非尼+西妥昔单抗、康奈非尼+贝美替尼+西妥昔单抗敏感[PMID: 30892987; PMID: 31566309; J Clin Oncol. 2020; 38(suppl 4): abstr 8]，携带 BRAF V600 的患者对维莫非尼+西妥昔单抗敏感[PMID: 26287849]。

KRAS

基因说明	KRAS 基因位于 12p12，是一种原癌基因，编码 K-Ras 蛋白质，它是信号传导通路中 EGFR 下游的关键调节因子，发生突变后导致自身的持续活化，进而持续激活下游 Ras/Raf/MEK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路。因此 KRAS 突变后将不受上游 EGFR 信号的调控，使 EGFR 靶向药物无效。KRAS 突变常发生在密码子 12, 13, 61, 117 和 146。在人类恶性肿瘤中 KRAS 基因是最常见的突变基因，在胰腺癌、结直肠癌和肺癌中突变频率很高，约 6.7% 的亚洲肺癌患者有 KRAS 基因突变。NCCN 指南指出，KRAS 突变更容易出现在非亚裔、吸烟、和粘液型肺癌患者中[PMID:19767090; PMID: 2072410]。在结直肠癌中 KRAS 突变频率约为 36-40%。
靶向药物	Sotorasib、Adagrasib、Defactinib + RO5126766、吉非替尼+依维莫司、Belvarafenib
用药提示 (仅供参考)	在结直肠癌患者中，KRAS 发生突变将会对西妥昔单抗、帕尼替尼产生耐药。因此 NCCN 指南建议，所有转移性结直肠癌患者都该进行肿瘤组织 RAS 基因（KARS、NRAS）分型，RAS 突变状态是 EGFR/ERBB2 抑制剂疗效的负向预测因素。结直肠癌中，KRAS 野生型对 EGFR 抗体类药物西妥昔单抗和帕尼单抗敏感[PMID: 18202412; PMID: 18316791]，12、13、61 密码子突变导致 KRAS 信号通路持续激活，可能无法从 EGFR 抗体类药物获益。肺癌中，12、13、61 密码子突变对 EGFR TKI（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、奥希替尼等）的敏感性降低[PMID: 18349398; PMID:



23401440; PMID: 18024870]。FDA 批准 Sotorasib 用于 KRAS G12C 突变的至少接受过一种前期全身性治疗的非小细胞肺癌患者的二线治疗。在非小细胞肺癌中，KRAS G12V 对 Defactinib+RO5126766 敏感[AACR 2020]。13%的非小细胞肺癌（NSCLC）患者在接受吉非替尼联合依维莫司治疗后部分缓解，其中 2 例携带 KRAS G12F 突变患者有响应[PMID: 20871262]。临床试验表明抑制剂 Sotorasib、Adagrasib 对 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌患者有明显的治疗效果，目前还有 Belvarafenib、司美替尼联合其他用药或治疗方式的临床研究正在进行。

PIK3CA

基因说明	PIK3CA 基因位于 3q26.32，磷脂酰肌醇 3-激酶由一个 85kDa 的调节亚基和一个 110kDa 的催化亚基组成。PIK3CA 编码的 p110-alpha 蛋白是磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）的催化亚基，以 ATP 依赖的方式磷酸化 PtdIns, PtdIns4P 和 PtdIns (4, 5) P2。AKT 是 PI3K/AKT 信号通路中核心因子，异常活化的 AKT 也会激活相关信号通路—PI3K/Akt/mTOR，可调控细胞的生长、增殖、分化、活力和存活，导致肿瘤发生。PIK3CA 基因突变与结肠癌、神经胶质瘤、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌和肺癌等有关。PIK3CA 突变主要发生在外显子 10 和外显子 21 内的热点区域。
靶向药物	西妥昔单抗*、依维莫司*、替西罗莫司、西罗莫司、MK2206、Copanlisib、Taselisib
用药提示 (仅供参考)	研究发现 PIK3CA 突变可以与 EGFR 突变共存[PMID: 16930767]，有临床前的研究表明，PIK3CA 基因位于 EGFR 信号通路的下游，PIK3CA 的激活突变维持 PI3K-AKT 在细胞内的信号传导，可能影响 EGFR TKI（吉非替尼与厄洛替尼）的疗效[PMID: 20855837]。在一项回顾性研究中，西妥昔单抗治疗携带 PIK3CA E542V 突变的结直肠癌患者，患者出现 6 个月的疾病稳定期[PMID: 25714871]。在临床研究中，两个具有 PIK3CA E545 和 KRAS G12 共突变的结直肠癌患者在用替西罗莫司治疗后表现出疾病稳定[PMID: 21216929]。在一项 I 期临床研究中，PIK3CA H1047L/Y 对 Taselisib 敏感[PMID: 28331003]。目前 PI3K 抑制剂对 PIK3CA 基因突变患者的疗效研究多处于临床前[PMID: 26703889]，如 MK2206、依维莫司、替西罗莫司、西罗莫司、Copanlisib 等在 PIK3CA 突变的肺癌或实体肿瘤中正在开展临床试验。

MET

基因说明	MET 基因位于 7q31.2，是原癌基因，编码肝细胞生长因子受体（cMet），属于酪氨酸激酶，因此具有酪氨酸激酶活性，与多种癌基因产物和调节蛋白相关。MET 激活后，使底物磷酸化，激活细胞内 PI3K-AKT-mTOR 及 RAS-RAF-MEK-ERK 等多个下游通路。恶性肿瘤中，MET 受体影响信号通路而促进细胞生长、存活、入侵、迁移、血管生成和转移等，许多肿瘤病人在其肿瘤的发生和转移过程中均有 c-MET 过度表达和扩增，在肺癌、结肠癌、肝癌、直肠癌、胃癌、肾癌、卵巢癌、乳腺癌以及前列腺癌等组织中呈现扩增和过表达等现象。在对靶向药物治疗产生抗药性的肺癌、胃癌等肿瘤患者中也出现 MET 基因的扩增。MET 扩增在肺癌中的突变频率约为 2-4%。
靶向药物	克唑替尼*、Tepotinib、Capmatinib、卡博替尼、沃利替尼



用药提示

(仅供参考)

MET 常发生的变异主要包括 14 号外显子跳跃突变，尤其高发于肺肉瘤样癌。FDA 批准 Tepotinib、Capmatinib 用于 MET 14 号外显子跳跃突变的非小细胞肺癌患者。NCCN 指南推荐克唑替尼、Capmatinib 用于有较高 MET 扩增或者 MET 14 号外显子跳跃突变的非小细胞肺癌患者的治疗；Tepotinib 用于 MET 14 号外显子跳跃突变的非小细胞肺癌患者的一线或后续治疗[NCCN_Non-Small Cell Lung Cancer_2021_V5]。在 II 期试验中，沃利替尼治疗 MET 14 号外显子跳跃突变肺肉瘤样癌患者或其他类型（包括 MET 14 号外显子跳跃突变）的非小细胞肺癌患者，57.1%为腺癌，35.7%为 PSC，其余为其他病理类型（n=70），61 名患者可通过 IRC 评估疗效（N=61）：ORR 为 47.5%（95% CI: 34.6%, 60.7%），疾病控制率为 93.4%（95% CI: 84.1%, 98.2%），中位反应持续时间尚未达到。所有接受治疗的患者中位无进展生存期为 6.8 个月（95% CI 4.2, 13.8）[J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9519)]。还有一项 II 期试验中，Capmatinib 治疗 MET 14 号外显子跳跃突变非小细胞肺癌患者（n=31），BIRC 评估：ORR 为 48.4%，中位 DOR 为 6.93 个月（not yet mature, 95% CI: 4.17 - NE），中位 PFS 为 8.11 个月（not yet mature, 95% CI: 4.17 - 9.86）[J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9520)]。在一项 I 期试验中，卡博替尼（INC280）治疗导致 63%（5/8）的 MET 扩增非小细胞肺癌患者产生部分缓解[J Clin Oncol 34, 2016]。NCCN 指南指出 MET 扩增是非小细胞肺癌对 EGFR TKIs 原发性耐药的机制[NCCN_Non-Small Cell Lung Cancer_2021_V5]。研究显示，MET 基因扩增与非小细胞肺癌患者的不良预后相关，携带 MET 扩增的患者总生存率较低。目前卡博替尼、伯瑞替尼、Tepotinib、克唑替尼等用于非小细胞肺癌或实体瘤患者的临床试验正在开展。

ERBB2

基因说明

ERBB2 又称 HER2，位于 17q12，是原癌基因，编码表皮生长因子受体酪氨酸激酶。该蛋白自身没有配体结合域，因此不能结合生长因子。然而，它能够与其他配体结合的表皮生长因子受体家族成员紧密连接，形成异质二聚体，稳定配体结合，增强激酶介导的下游信号通路的激活，参与的 PI3K/ AKT/ mTOR 和 Ras/ Raf/ MEK/ ERK 等信号通路进而调控细胞增殖、存活及分化。HER2 扩增导致众多下游分子级联反应，产生增强的增殖信号，ERBB2 的激活突变可引起细胞过度增殖进而诱发肿瘤形成。ERBB2 最常见的改变是 ERBB2 扩增(3.82%)、ERBB2 突变(3.69%)、ERBB2 外显子 20 突变(0.74%)、ERBB2 外显子 20 插入(0.43%)和 ERBB2 S310F(0.32%)。ERBB2 突变常见于乳腺癌、肺腺癌、结肠癌、膀胱尿路上皮癌。

靶向药物

恩美曲妥珠单抗*、Trastuzumab deruxtecan、吡咯替尼、曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗 + 拉帕替尼

用药提示

(仅供参考)

ERBB2 常发生的变异是 20 号外显子插入，携带 ERBB2 活化突变的晚期 NSCLC 对 ERBB2 抑制剂可能敏感。NCCN 指南推荐恩美曲妥珠单抗（TDM-1）、Trastuzumab deruxtecan 用于 HER2 突变的非小细胞肺癌患者[NCCN_Non-Small Cell Lung Cancer_2021_V5]。非小细胞肺癌中，HER2 20 号外显子插入突变对吡咯替尼敏感[PMID: 30596880]，但 HER2 突变对埃克替尼、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、达可替尼、奥希替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗耐药[PMID: 22325357; PMID: 22761469]。目前阿法替尼、拉帕替尼、奈拉替尼等用于治疗 ERBB2 突变和 20 号外显子插入的肺癌患者的临床试验均在开展。ERBB2 扩增是肺癌 EGFR TKI 治疗继发耐药变异，对 EGFR TKI 敏感性降低[NCCN_Non-Small Cell Lung Cancer_2021_V5]。结直肠癌中也常发生 ERBB2 拷贝数变异，NCCN 指南推荐曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合拉帕替尼、Trastuzumab deruxtecan 用于治疗 ERBB2 扩增的结直肠癌患者[NCCN Guideline-Colon Cancer_2021_V2]。一项 II 期临床试验，入组 34 例 HER2 扩增或过表达的结直肠癌患者，接受标准剂量的曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合治疗，32 例患者可评估；在治疗开始中位随访 5.2 个月，12 例患者局部缓解，另有 3 例患者疾病稳定大于 4 个月，ORR 为 37.5%，缓解可持续。一例 KRAS, NRAS 和 BRAF 野生型的转移性结直肠癌患者标准治疗进展，检出 HER2 扩增，使用恩美曲妥珠单抗进行治疗，获得 7 个月的疾病控制，后使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗后，患者 3 个月后疾病发生进展[PMID:



28040715]。一项 II 期临床研究中，招募 914 例 KRAS 外显子 2 野生型的转移性结直肠癌患者，发现 48 例 (5%) 患者呈 HER2 阳性，其中 27 例患者接受曲妥珠单抗和拉帕替尼联合治疗，中位随访时间为 94 周，8 例获得客观响应，1 例 CR，7 例 PR，12 例 SD [PMID: 27108243]。研究显示，KRAS 野生型结直肠癌患者，EGFR 单抗（西妥昔单抗/帕尼单抗）治疗 ERBB2 扩增的患者疗效更差[PMID: 23348520]。

RET

基因说明	RET 基因位于 10q11.21，编码受体酪氨酸激酶，是钙粘蛋白超家族的成员，参与转导细胞生长和分化信号。RET 基因在神经嵴发展中起至关重要的作用，活化的 RET 可使其底物磷酸化，引起多个下游细胞通路激活。RET 基因的激活点突变可引起遗传性癌症综合征、先天性巨肠症和多发性内分泌瘤，体细胞点突变与甲状腺髓样癌有关。已证实其两个不同亚型的突变均与疾病相关联：IIA 型-多发性内分泌瘤，IIB 型-巨结肠疾病和甲状腺髓样癌。约 1%~2% 的肺癌中发生 RET 基因融合，尤其是肺腺癌，可单独突变诱发肺癌的发生。非小细胞肺癌中，由 inv(10)(p11;q11)引起 10 号染色体上驱动蛋白家族基因 KIF5B 和受体酪氨酸激酶基因 RET 之间形成的融合驱动基因 KIF5B-RET，导致 RET 原癌基因的高表达。因此 RET 激活和过表达常见于家族性甲状腺样瘤、肺癌、结直肠癌 [PMID: 20930041; PMID: 30257958; PMID: 30210625]。RET 重排在肺癌中是一种非小细胞肺癌的新的驱动癌基因，发现于 1-2% 的 NSCLC 患者中。
靶向药物	凡德他尼、卡博替尼、仑伐替尼*、普拉替尼*、Selpercatinib
用药提示 (仅供参考)	FDA/NMPA 批准普拉替尼用于治疗 RET 融合阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者；FDA 批准 Selpercatinib 用于 RET 融合阳性的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者；FDA 批准普拉替尼、Selpercatinib 用于 12 岁及以上儿童及成人需要全身治疗的晚期或转移性 RET 突变的甲状腺髓样癌（MTC）患者或 12 岁及以上儿童及成人需要全身治疗且放射性碘难治性（如果放射性碘适合）、晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌患者。NCCN 指南推荐携带 RET 融合的晚期非小细胞肺癌患者使用凡德他尼、卡博替尼、Selpercatinib、普拉替尼[NCCN_NSCLC_2021_V5]。II 期临床试验显示，在 25 名 RET 阳性的肺癌患者中，13 名 KIF5B-RET 融合，12 名 CCDC6-RET 融合，仑伐替尼的客观缓解率达 16%，其中 KIF5B-RET 融合患者的疾病控制率为 61.5%，有 2 名 PR，6 名 SD，中位 PFS 为 3.6 个月。该研究显示仑伐替尼对 RET 融合阳性肺癌患者具有潜在的临床抗肿瘤活性[PMID: 31710864]。II 期临床试验显示，19 名（10 名 KIF5B-RET，6 名 CCDC6-RET，3 名 RET 未知融合）入组接受凡德他尼非小细胞肺癌患者中，17 名可进行疗效分析，9 名患者局部缓解达到主要研究终点，疾病控制率达 88%，中位 PFS 为 4.7 月；其中 CCDC6-RET 融合亚型患者疾病客观缓解率为 83%（5/6），中位 PFS 为 8.3 月，KIF5B-RET 融合亚型患者疾病客观缓解率为 20%（2/10），中位 PFS 为 2.9 月，提示凡德他尼对于 RET 重排非小细胞肺癌患者具有显著抗肿瘤活性[PMID: 27825616]。卡博替尼治疗晚期 RET 重排肺癌患者中的 II 期临床研究中，26 例 RET 重排肺腺癌患者接受卡博替尼治疗，KIF5B-RET 是 16 例（62%）患者中发现的主要融合类型。在 25 例可评估反应的患者中有 7 例观察到确诊的部分反应（总缓解率为 28%[95%CI 12 - 49%]），1 例 RET-ERC1 融合肺腺癌患者疾病稳定[PMID: 27825636]。在 I/II 期试验（LIBRETTO-001）中，RET 激酶抑制剂 Selpercatinib（LOXO-292）治疗的 RET 融合阳性非小细胞肺癌患者，其中 KIF5B 占 59%，先前接受过铂类化疗的 105 例患者客观缓解率为 68%，先前未接受治疗的 34 例患者客观缓解率为 85% [PMID: 31554640]。I/II 期临床研究中，普拉替尼治疗 RET 融合 NSCLC 患者 (n=116; 72% KIF5B; 16% CCDC6; 12% 其他)，先前接受过铂治疗患者 ORR 达到 61%，先前未接受系统性治疗患者 ORR 达到 73%[J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9515)]。目前舒尼替尼、卡博替尼、索拉非尼、Selpercatinib 等用于 RET 突变/融合的实体瘤的临床试验正在开展。



NTRK1

基因说明	<p>NTRK1 基因编码原肌球蛋白受体激酶 A (TrkA)，是 Trk 受体酪氨酸激酶家族的成员。NTRK1 基因位于 1q23.1，编码的蛋白属于神经营养因子酪氨酸激酶受体家族的成员，在生物学上，TrkA 被认为是神经母细胞瘤中的肿瘤抑制因子。这种激酶是一种膜结合受体，通过与神经营养因子结合，使其自身以及 MAPK 信号通路的成员磷酸化。如果与其它基因发生融合，可导致异常激活，从而引起肿瘤的发生，与 NTRK1 相关的疾病包括无汗症、精神发育迟滞、乳头状甲状腺癌、肺癌、多形性胶质母细胞瘤等。NTRK1 重排发生在 12% 的乳头状甲状腺癌中，3.3% 的肺癌和近 1% 的多形性恶性胶质瘤中。NTRK1 基因融合了完整的 TRKA 激酶结构域，导致了 TRKA 激酶活性组成型激活。MPRI- NTRK1(M21;N14)和 CD74-NTRK1 (C8;N12)融合基因是肺腺癌的致癌基因，是肺癌新的癌基因靶点。</p>
靶向药物	<p>恩曲替尼、拉罗替尼</p>
用药提示 (仅供参考)	<p>FDA 批准 NTRK 基因抑制剂拉罗替尼和恩曲替尼用于治疗患有 NTRK 基因融合的局部晚期或转移性实体瘤的成人和儿童患者。恩曲替尼和拉罗替尼是一种广谱抗癌靶向药，在多种肿瘤中有效性一致。NCCN 指南推荐拉罗替尼和恩曲替尼用于 NTRK 融合阳性晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗[NCCN-Non-Small Cell Lung Cancer_2021_V5]。NCCN 推荐恩曲替尼用于携带 NTRK 基因融合阳性的转移性结直肠癌患者的治疗[NCCN-Colon Cancer_2021_V2]，拉罗替尼被推荐作为 NTRK 基因融合阳性转移性结肠癌患者的一线治疗选择[NCCN_Colon Cancer_2021_V2]和携带神经营养酪氨酸受体激酶 (NTRK) 基因融合的转移性小肠腺癌患者的后续治疗[NCCN-Small Bowel Adenocarcinoma_2021_V1]。目前 VMD928、TL118、Repotrectinib 等用于 NTRK1 扩增或融合的实体瘤患者的临床试验正在开展。</p>

注：

标粗药物表示：FDA/NMPA 已批准药物，无标粗药物为未上市药物。

* 标注的药物表示：NMPA 批准的靶向药



2.2 其他与肺癌相关基因列表

AKT1

基因说明：

AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，也被称为蛋白激酶 B(PKB)，通过磷酸化多种转录因子，来参与机体多种生命活动。目前，在哺乳动物中共发现三种 AKT 亚型：AKT1/PKB α 、AKT2/PKB β 和 AKT3/PKB γ 。AKT 是 PI3K/AKT 信号通路中核心因子，AKT1 激活突变可导致 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的持续激活，进而介导细胞信号传导途径包括存活，增殖，血管生成，迁移，代谢和葡萄糖体内平衡[PMID: 32305038]。异常活化的 AKT 会导致肿瘤发生、转移以及耐药性的产生，超过 50%的肿瘤中存在 Akt 过度活化，与 AKT1 相关的疾病包括乳腺癌、结肠癌和卵巢癌等，在多种癌种中存在低频突变。

用药说明：

癌症中的 AKT1 激活主要是由于 PI3K 通路的激活或 PTEN 失活导致[PMID: 30742888]。目前检测出的 AKT1 突变主要包括 AKT1 激活突变[PMID: 17611497; PMID: 23134728; PMID: 20440266]，包括磷酸肌醇依赖的 AKT1 的活化。抑制 Akt 活性既可避免抑制上游 PI3K 造成的严重副作用，也可避免抑制下游 mTOR 引起的负反馈机制影响药效。在一项临床研究中，一名携带 AKT1 E17K 的肺腺癌患者在接受 Capivasertib 治疗时表现出部分反应[PMID: 28489509]。一项在晚期实体瘤患者的 I 期临床试验中，Capivasertib（一种 AKT 抑制剂）显示出安全性和初步的抗肿瘤活性，两例患者均报告部分应答，均为 AKT1 E17K 突变阳性；在 480mg bid 4/3 剂量组中，1 例患者维持部分应答 2 年[PMID: 26931343]。评估 TAS117、替西罗莫司、依维莫司、Ipatasertib 治疗 AKT1 突变的实体瘤患者疗效的临床试验正在开展。

CTNNB1

基因说明：

CTNNB1 基因编码的蛋白 β -catenin 是一种粘着连接蛋白，与钙粘蛋白、 α -catenin 共同组成粘附连接复合体，通过调节细胞生长和相邻细胞间的粘附来生成和维持上皮细胞层。CTNNB1 还可能具有抑制细胞分裂的作用。在 Wnt 信号通路中，CTNNB1 异常时激活原癌基因和细胞周期蛋白，与细胞分裂和增殖相关。CTNNB1 蛋白表达异常会导致许多疾病相关的代谢通路异常，其中包括诱导癌症发生的信号通路异常，该基因可以作为致癌基因及转录调节基因来驱动癌症的发生、发展、生存及复发。CTNNB1 在肺癌、子宫内膜样腺癌、结肠癌、肝细胞癌和前列腺癌中突变频率较高。

用药说明：

CTNNB1 的激活突变导致 β -catenin 蛋白异常积累，存在于多种实体肿瘤中。携带 CTNNB1 突变的肿瘤被认为对 WNT 通路上游组分的药理抑制具有耐药性，需要直接对 β -catenin 功能进行抑制[PMID: 19351922; PMID: 31801553]。临床前研究表明，携带 CTNNB1 热点突变的细胞系（包括携带 CTNNB1 T41A 的肺癌细胞系），相比 CTNNB1 野生型细胞系对 TTK 抑制剂（BAY1161909、MPI-0479605、NMS-P715、BAY1217389、Mps1-IN-1、Mps-BAY2b、NTRC 0066-0）敏感性提高[PMID: 28751540]。在一项回顾性分析中，100 例非小细胞肺癌患者中，有 8 例在奥希替尼治疗耐药时发现了激活的 CTNNB1 突变，包括 S37F/C（n=5）、D32V（n=1）、G34V（n=1）和 T41I（n=1）[PMID: 31839416]。



DDR2

基因说明：

DDR2 属于受体型蛋白酪氨酸激酶成员，因其胞外含有与盘基网柄菌植物凝血素同源的结构域，而被称为盘状结构域受体。除了盘状结构域外，DDR2 还有单次跨膜区、临跨膜区和胞内酪氨酸激酶区；DDR2 主要表达于心、骨骼肌、肺、脑和肾的间质细胞，介导下游几条信号通路，这些信号通路的激活能够促进细胞迁移、分化、增殖和存活[PMID: 16186108; PMID: 17703188]，参与细胞生长，分化和代谢的调节。DDR2 突变常见于肺癌、乳腺浸润性导管癌、结肠癌、子宫内膜样腺癌和膀胱尿路上皮癌中。

用药说明：

DDR2 在肺鳞状细胞癌中的突变频率约为 4%~5%，且与达沙替尼敏感相关，携带 DDR2 激活突变的肺鳞癌细胞系可被多靶点激酶抑制剂达沙替尼选择性杀死[PMID: 22328973; PMID: 26206333]。在多种癌症的转移中发现了 DDR2 的激活或表达，但机制尚不清楚[PMID: 22071959; PMID: 21701781; PMID: 23644467; PMID: 25130389]。一项案例报道中，1 例携带 DDR2 S768R 的肺部鳞状细胞癌患者接受达沙替尼联合厄洛替尼治疗，近 2 个月后 CT 扫描显示肿瘤缩小，患者症状改善（解决呼吸困难和咳嗽）[PMID: 22328973]。评估厄洛替尼治疗 DDR2 突变或扩增的实体瘤患者疗效的临床研究正在进行中。

ERBB4

基因说明：

ERBB4 是酪氨酸蛋白激酶，属于表皮生长因子受体，通过多个富含半胱氨酸结构域来编码 I 型膜蛋白，该区域是一个跨膜的酪氨酸激酶结构域，是磷脂酰肌醇 3 激酶结合位点，绑定基序的 PDZ 结构域。该激酶结合配体后发生同源或异源二聚体化，导致酪氨酸激酶磷酸化被激活，之后激活下游 PI3K-AKT-mTOR 和 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路，通过结合神经调节蛋白及其它因子并被激活，进而诱导了包括有丝分裂分化在内的一系列细胞反应，促进细胞增殖，抑制细胞凋亡。ERBB4 突变常见于肺癌、结肠腺癌、皮肤黑色素瘤、黑色素瘤、乳腺浸润性导管癌和胃癌中。

用药说明：

一项研究中，肺鳞癌患者按 1:1 随机分组接受阿法替尼或厄洛替尼，ERBB4（HER4）突变预测阿法替尼治疗的 OS（HR=0.22）和 PFS（HR=0.21）优于厄洛替尼[PMID: 29902295]。一项研究中，研究人员利用 NAPPA 蛋白微阵列平台，发现药物伊布替尼能够靶向 ERBB4 [PMID: 29398709]。评估奈拉替尼治疗 ERBB4 突变的实体瘤患者疗效的临床研究正在开展中。

FGFR1

基因说明：

FGFR1 编码的蛋白属于成纤维细胞生长因子受体（FGFR）家族，不同成员间的氨基酸序列在进化过程中高度保守，但该家族成员间的配体亲和力和组织相容性不同。蛋白的胞外部分和成纤维细胞生长因子相互作用，开启下游信号转导，最终影响细胞有丝分裂和分化。FGF/FGFR1 信号传递是细胞正常生长所必需的，但当 FGFR1 高水平表达时可引起多种疾病。其激活突变、扩增或融合可进一步促使恶性肿瘤的发生和发展，在中国人 FGFR1 变异形式上：扩增>SNV/Indel>融合/重排。FGFR1 在肺癌中的突变频率约为 1.07%。与 FGFR1 相关的疾病包括肺癌、前列腺癌、口腔鳞癌、食管鳞状细胞癌、乳腺癌、膀胱癌、唾液腺癌卵巢癌等。发生 FGFR1 易位的肿瘤预后很差。

用药说明：



在一项 I 期临床试验中，携带 FGFR1/2/3/4 基因激活突变的实体瘤患者（包括扩增、突变以及易位）接受 Erdafitinib 治疗，70% 的患者疾病稳定，22% 的患者部分缓解（n=23），在无 FGFR 基因突变或者突变功能未知的患者中，观察不到抗肿瘤活性[PMID: 26324363]。临床 I 期试验中，携带 FGFR1 扩增的肺鳞癌患者用 Infigratinib 治疗表现出 50% 的疾病控制率（18/36），其中 14 个病人疾病稳定，4 个病人部分响应[PMID: 27870574]。在 AZD4547 单药治疗肺鳞癌的 Ib 期国际多中心试验中，疾病控制率为 39%。在携带 FGFR1 突变的细胞系和小鼠模型中，一些 TKI 和 FGFR 特异的小分子抑制剂表现出抑癌活性。在临床前研究中，PRN1371 能够抑制具有 FGFR1 V561M 突变的细胞的增殖[PMID: 28978721]。目前评估舒尼替尼、安罗替尼、Erdafitinib、Infigratinib 等用于携带 FGFR1 突变/扩增的非小细胞肺癌、结直肠癌等实体瘤患者疗效的临床试验正在开展。

FGFR2

基因说明：

FGFR2 编码的蛋白属于成纤维细胞生长因子受体（FGFR）家族，不同成员间以及进化过程中，氨基酸序列高度保守，但 FGFR 家族成员间配体亲和力和组织相容性不同。蛋白的胞外部分和成纤维细胞生长因子相互作用，开启了下游信号转导，最终影响细胞有丝分裂和分化。FGFR2 在发育中起关键作用，目前在癌症中发现的突变形式包括扩增，点突变和易位突变[PMID: 20094046]。FGFR2 基因的错义突变常发生在子宫内膜癌、宫颈癌、乳腺癌、肺癌以及胃癌中，在乳腺癌和胃癌中常发生 FGFR2 基因拷贝数的增加，使得 FGFR2 过表达从而导致 FGFR2 信号的激活。FGFR2 在肺癌中的点突变频率约为 1.08%。

用药说明：

针对 FGFR2 异常导致的肿瘤，一般的治疗策略包括多靶点激酶抑制剂，FGFR 家族选择性小分子抑制剂，单克隆抗体，以及 FGF 配体捕获。在一项 I 期临床试验中，携带 FGFR1/2/3/4 基因激活突变的实体瘤患者（包括扩增、突变以及易位）接受 Erdafitinib 治疗，70% 的患者疾病稳定，22% 的患者部分缓解（n=23），在无 FGFR 基因突变或者突变功能未知的患者中，观察不到抗肿瘤活性[PMID: 26324363]。一项临床前研究中，FGFR2 扩增的非小细胞肺癌的 PDX 模型中，PRN1371 治疗产生了 67.5% 肿瘤抑制率[PMID: 28978721]。临床前研究表明，普纳替尼被证明能抑制所有四种 FGFR 的体外激酶活性，在用于表达激活的 FGFR1-4 的 Ba/F3 细胞中，普纳替尼有效地抑制 FGFR 介导的信号[PMID: 22238366]。FGF2 mRNA 和 FGFR2 mRNA 的表达与淋巴结转移和 TNM 分期相关。FGF2 mRNA 和 FGFR2 mRNA 的高表达与肺癌患者的肿瘤转移和不良预后有关[PMID: 30013642]。FGFR2 表达与女性、组织亚型、年龄较小、低的肿瘤分期有关[PMID: 27785367]。目前评估舒尼替尼、安罗替尼、Erdafitinib、Infigratinib 等用于携带 FGFR2 突变/扩增/融合的实体瘤患者疗效的临床试验正在开展。

FGFR3

基因说明：

FGFR3 编码的蛋白属于成纤维细胞生长因子受体（FGFR）家族，不同成员间以及进化过程中，氨基酸序列高度保守。FGFR 家族成员间配体亲和力和组织相容性不同。完整的蛋白包括一个由三个类免疫球蛋白结构域构成的细胞外区域、一个跨膜疏水区和一个酪氨酸激酶结构域。FGFR3 蛋白胞外部分接触纤维细胞生长因子（FGF），触发下游信号转导，进而影响细胞有丝分裂和分化。FGFR3 突变激活会导致一些常染色体显性遗传疾病如致死性侏儒症、软骨发育不全等。大多数 FGFR3 为单个点突变，膀胱癌中最常见的点突变是 S249C（占 56%）。FGFR3 的融合主要发生在神经胶质瘤，其次是膀胱癌。FGFR3 在非小细胞肺癌中的扩增突变频率约为 0.5-2%。

用药说明：



在一些肺腺癌患者中会有 FGFR3-TACC3 融合检出，这些病人可以考虑 FGFR 抑制剂的临床试验[PMID: 25294908]。在 I 期临床试验中，Erdafitinib 治疗携带 FGFR1-4 激活突变（包括扩增，突变和易位）的晚期实体瘤患者，导致 70%（16/23）患者疾病稳定，22%（5/23）患者部分缓解，在 FGFR 未知或 FGFR 未知变异患者中未观察到抗肿瘤活性[PMID: 26324363]。在一项临床前研究中，携带 FGFR3 突变的肿瘤细胞系对 Infigratinib 敏感[PMID: 23002168]。目前评估舒尼替尼、安罗替尼、Erdafitinib、Infigratinib 等用于携带 FGFR3 突变/扩增/融合的实体瘤患者疗效的临床试验正在开展。

FBXW7

基因说明：

FBXW7 编码的蛋白属于 F 框蛋白家族，F 框蛋白的特点是有一个约 40 个氨基酸的基序，就是 F 框。F 框蛋白构成了泛素连接酶的四个亚基之一，在依赖泛素的磷酸化中发挥作用。F 框蛋白分为 3 个区域：FBWS 包含 WD40 区域，FBL5 包含多亮氨酸重复，FBXS 包含不同的蛋白相互作用模块和可识别的基序。FBXW7 基因编码 F-box 蛋白亚基，参与 SCF（Skp1-Cul1-F-box 蛋白）型泛素连接酶复合物的底物识别。在识别底物后，该复合物会修饰底物，使其成为蛋白质降解的目标。FBXW7 的底物包括蛋白质 c-MYC、mTOR [PMID: 18787170]、NOTCH1、细胞周期蛋白-E 和 JUN，它们有助于调节细胞分裂、分化和生长，并且通常在癌症中被不适当地激活。由于大多数 FBXW7 底物是被 SCF 复合物处理降解的原癌基因，因此 FBXW7 起到肿瘤抑制因子的作用。通过突变或拷贝数丢失使 FBXW7 失活会导致癌蛋白的异常积累，进而导致恶性转化[PMID: 27399335]。FBXW7 的交替剪接产生三种不同的蛋白质亚型（ α 、 β 、 γ ），每种都具有不同的定位[PMID: 22673505]。FBXW7 中的突变会对同种型特异性功能、亚基二聚化、蛋白质定位、SCF 组装或底物识别产生负面影响。FBXW7 中的大多数突变是破坏底物结合的点突变，而<10% 是小的缺失或插入[PMID: 17909001]。与 FBXW7 相关的疾病包括结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等。

用药说明：

在一项 I 期临床试验中，418 例患者接受 FBXW7 检测，17 例携带 FBXW7 突变。其中 10 例患者接受 mTOR 抑制剂（包括替西罗莫司，西罗莫司，依维莫司）的治疗，无部分或完全缓解，7 例（70%）患者以疾病稳定（SD）为最佳响应，其中 2 例（20%）患者 SD 持续时间超过 16 周[PMID: 24586741]。在一项案例研究中，携带 FBXW7 失活突变（例如 R465H）的肺腺癌患者在已经接受多线系统治疗后，使用替西罗莫司治疗发现临床与影像学获益[PMID: 24360397]。有个案报道 FBXW7 突变而 EGFR 和 ALK 阴性的肺癌患者对 mTOR 抑制剂敏感[PMID: 24360397]。研究发现，FBXW7 的缺失发生在 30.9% 的肺腺癌和 63.5% 的肺鳞癌中，FBXW7 敲除显著促进非小细胞肺癌细胞的上皮-间质转化、迁移和侵袭。体外实验中，沉默 FBXW7 后，EGFR-TKI 敏感细胞对吉非替尼产生了耐药性，这种耐药性被雷帕霉素逆转[PMID: 29633504]。临床前研究表明，沉默 FBXW7 的非小细胞肺癌细胞系显示增强的 Entinostat 敏感性和紫杉醇抗性。FBXW7 介导非小细胞肺癌的化疗敏感性和预后[PMID: 24165483]。目前替西罗莫司用于 FBXW7 突变的实体瘤的临床试验正在开展。

MAP2K1

基因说明：

MAP2K2 基因编码的蛋白是一种双重特异性蛋白激酶，属于 MAP 激酶家族，具有双重特异性蛋白激酶活性。该激酶在丝裂原生长因子信号转导中起重要作用，参与 RAS/RAF/MAPK 信号通路，调控细胞增殖、分化、转录调节等一系列细胞生理活动。它通过磷酸化，从而激活 MAPK1/ERK2 和 MAPK2/ERK3。与 MAP2K2 相关的疾病包括黑色素瘤、皮肤癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌、骨癌等，突变频率约为 0.66%。

用药说明：



一项临床前研究表明，具有 BRAF V600E 突变和 MAP2K2 C125S 突变的黑色素瘤细胞对达拉非尼和曲美替尼耐药[PMID: 24265153]。一项临床前研究表明，具有 BRAF V600E 突变和 MAP2K2 C125S 突变的黑色素瘤细胞对 VRT11E 敏感，可减缓细胞生长[PMID: 24265153]。

NRAS

基因说明：

NRAS 基因属于 RAS 基因家族，是一种致癌基因，编码的膜蛋白穿梭于高尔基体和细胞质膜之间。这种穿梭机制是通过调节 ZDHHC9-GOLGA7 复合体的棕榈酰化和去棕榈酰化实现的。在正常细胞中，Ras 以非活化状态（GDP 结合型）存在，当受到外源信号刺激，Ras 发生磷酸化，构象改变而成为活化的 GTP 结合型，刺激下游信号传导，导致肿瘤的发生。NRAS 信号的激活会导致下游多条信号通路激活，包括 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，从而刺激细胞持续增殖、分化和生存。NRAS G12A/C/D/N/P/R/S/V 是位于 NRAS 蛋白 GTP 结合区的热点突变。变体尚未被表征，但可以预测将使 NRAS 蛋白丧失功能，这导致 GTPase 活性降低，对 GTPase 激活蛋白的反应丧失，以及培养细胞的转化[PMID: 6092966; PMID: 26037647; PMID: 19075190]。NRAS 基因突变常见于结直肠癌、黑色素瘤、肝细胞癌、髓系白血病和甲状腺癌。

用药说明：

临床前模型中 NRAS 突变的 NSCLC 显示出对 MEK 抑制剂敏感。FDA 批准西妥昔单抗和帕尼单抗用于 RAS 野生型(定义为 KRAS 和 NRAS 中的野生型)转移性结直肠癌(mCRC)患者。结直肠癌中，NRAS 野生型对西妥昔单抗[PMID: 30463680]、帕尼单抗（EGFR 单抗）[PMID: 29587749; PMID: 29737864]敏感性增加。案例研究报道，2 例携带 Q61K NRAS 突变的转移性结直肠癌（mCRC）对贝伐珠单抗联合组蛋白脱乙酰酶抑制剂丙戊酸有良好反应，两名患者第一次评估均表现出肿瘤缩小，患者 1 持续治疗了 13 个月以上。患者 2 获得部分响应并且在报道时已持续治疗 8 个月以上[PMID: 23400451]。黑色素瘤中，NRAS 突变的患者对贝美替尼敏感[PMID: 28284557]。NRAS 突变和上调会对表皮生长因子受体(EGFR)和 BRAF 抑制剂治疗产生抗性[PMID: 24024839]。KRAS、NRAS 及 BRAF 处于 EGFR 的下游通路中，NRAS 的突变状态可能对于帕尼单抗的用药具有一定影响。目前 HH2710、西罗莫司、贝美替尼用于 NRAS 突变的实体瘤患者的临床试验正在开展。

NOTCH1

基因说明：

NOTCH1 编码的蛋白属于 NOTCH 家族成员。该蛋白作为受体行使功能，在发育过程中发挥多种作用。细胞水平的研究表明，该基因既可以作为癌基因又可以作为抑癌基因发挥功能。NOTCH1 是一种跨膜受体，参与进化上保守的细胞间信号转导通路[PMID: 24651013]。NOTCH1 受体与相邻细胞上的配体分子的相互作用导致 NOTCH1 被 γ 分泌酶蛋白水解切割[PMID: 24651013]。然后，裂解的细胞内 NOTCH1 结构域可以激活细胞核中的基因表达并调节细胞分化、生长、增殖、存活和代谢的各个方面[PMID: 27507209]。NOTCH1 信号的具体影响因蜂窝环境而异[PMID: 24651013]。NOTCH 家族成员经常在各种癌症中发生突变，这些突变可以是功能获得或功能丧失突变[PMID: 21948802]。已在 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、慢性淋巴细胞白血病和腺样囊性癌[PMID: 27870570]中发现了 NOTCH1 的易位和激活突变。这些 NOTCH1 激活突变要么增强了 γ -分泌酶对 NOTCH1 的切割，要么延长了细胞内 NOTCH1 的半衰期[PMID: 15472075]。NOTCH1 功能缺失突变在实体瘤中最常见，即鳞状细胞癌，并且在重要的 NOTCH1 功能域中以错义、移码或无义突变的形式出现[PMID: 30087145]。靶向 γ -分泌酶的抑制剂目前正在进行临床试验，可能对激活 NOTCH1 突变的患者具有活性[PMID: 28539479]。

用药说明：



在临床前研究中， γ 分泌酶抑制剂 Nirogacestat 能够减少 Notch1 裂解，减弱 Notch 活性，并促进 Notch 活性增加的结直肠癌癌细胞凋亡[PMID: 23868008]。临床前试验研究表明 NOTCH1 的失活突变被证实对 LGK974 敏感[PMID: 24277854]。有研究表明，Notch 信号成分与肺腺癌的预后相关，可作为潜在的肺腺癌预后的指示标志[PMID: 27196489]。有研究表明，在小细胞肺癌中，NOTCH1 高表达与预后良好相关[PMID: 28060745]。高表达 Notch1 的结直肠癌患者的总生存率（OS）和无病生存率（DFS）均低于低表达 Notch1 的患者[PMID: 24312514]。结直肠癌中，分级、淋巴血管侵犯、淋巴细胞浸润程度、瘤周出芽、淋巴结比率、淋巴结转移和 Notch1 表达之间存在高度相关性（ $p < 0.001$ ）。在 AJCC 分期和 Notch1 表达之间存在高度相关性（ $p < 0.001$ ）[PMID: 30136202]。

PTEN

基因说明：

PTEN 基因是编码具有磷酸酶活性产物的抑癌基因，在细胞的分化、增殖和凋亡过程中起重要作用，并参与细胞的黏附和运动。其不仅能诱导细胞凋亡及抑制细胞有丝分裂，还能调节细胞黏附、转移、分化等。该基因编码的蛋白包含一个张力蛋白样结构域以及类似的双重特异性蛋白酪氨酸磷酸酶的催化结构域。与一般的蛋白质酪氨酸磷酸酶不同，这种蛋白优先作用于磷酸肌醇去磷酸化。它负调控细胞中磷脂酰肌醇-34/5-三磷酸水平，并且作为肿瘤抑制子负调节 AKT/PKB 信号通路。体细胞突变的 PTEN 发生在多种恶性肿瘤，包括神经胶质瘤、黑色素瘤、前列腺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢、肾和肺癌。

用药说明：

临床前研究表明，AKT/mTOR 通路抑制剂（依维莫司、替西罗莫司等）可能具有抑制 PTEN 缺失导致的肿瘤增殖的作用。PTEN 基因损伤可能对替西罗莫司（mTOR 抑制剂）、GSK2636771[PMID: 28645941]、AZD6482（PI3K β 抑制剂）、MK-2206（AKT 抑制剂）、和 17-AAG（HSP90 抑制剂）敏感性增强。非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤中，PTEN 失活突变对替西罗莫司敏感[PMID: 16916489]。目前 GSK2636771、Copanlisib、替西罗莫司、尼拉帕利等用于 PTEN 突变实体瘤患者的临床试验正在开展。

STK11

基因说明：

STK11 基因（也称 LKB1 基因）位于染色体 19p13.3，为一种抑癌基因，编码由 433 个氨基酸残基组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在体内广泛表达。只有与 STRAD 及 MO25 结合形成一种完整的复合物才能发挥正常的生物学效应，涉及调控细胞周期、调节细胞极性以及细胞基础能量代谢、DNA 损伤响应等重要功能。非小细胞肺癌中 STK11 突变频率约为 7%，STK11 蛋白的失活促进肺癌发生、发展和转移。

用药说明：

在一项 Ib/II 期试验中，携带 STK11 和/或 KEAP1 突变的非鳞 NSCLC 患者（ $n=14$ ）接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗，相对于野生型 STK11/KEAP1 患者（ $n=32$ ），12 个月生存率得到了改善（85.1% vs 53.1%， $p=0.01$ ），客观有效率（42.9% vs 28.1%， $p=0.33$ ）、疾病控制率（92.9% vs 65.6%， $p=0.053$ ）和中位无进展生存期（9.4 vs 5.3 个月， $p=0.64$ ）有改善的趋势，其中两例 STK11 移码突变患者获得部分缓解[PMID: 33323401]。临床前研究表明，西罗莫司（Rapamune）能够降低 STK11（LKB1）缺陷型子宫内膜癌小鼠模型（包括晚期肿瘤模型）的 S6K 磷酸化水平并抑制肿瘤生长[PMID: 20142330]；人类肿瘤细胞系中 STK11 失活变异和 STK11 缺失表达与司美替尼（AZD6244）的敏感性增加有关[PMID: 27821489]；携带 STK11 失活突变的非小细胞肺癌细胞系对司美替尼处理敏感[PMID: 27821489]；在一项临床前研究中，携带 STK11 突变的 H1666 细胞系接受 Gedatolisib 的处理后细胞生长受到抑制[PMID: 21325073]。有研究表明，STK11 1-2 号外显子突变与不良预后相关（ $P=0.002$ ）[PMID: 26625312]。目前替西罗莫司、Telaglenastat、Sirpiglenastat 等用于 STK11 突变的实体



瘤的临床试验正在开展。

SMAD4

基因说明：

SMAD4 是 SMADs 家族成员之一，是转导 TGF 信号的重要胞浆内信号级联分子，它与活化的受体激活型 SMAD 分子形成复合物，移位到细胞核，与其他转录因子协同作用，调节 TGF 应答基因的转录。SMAD4 在肿瘤形成之初起到抑癌作用，而在肿瘤晚期浸润及转移过程中则起促进作用。SMAD4 是一种转录因子，在转化生长因子 β (TGF β)信号通路中起关键效应器的作用。TGF β 信号控制多种生物过程，包括细胞增殖、分化和组织稳态[PMID: 11057902]。SMAD 受体调节的信号分子（例如 SMAD2 和 SMAD3）在与 TGF β 细胞因子超家族（例如 TGF β 1、TGF β 2、TGF β 3、激活素和节点）结合后被膜受体丝氨酸激酶激活[PMID: 9759503]。在 TGF β 受体二聚化和激活后，两种磷酸化受体调节的 SMAD 蛋白与 SMAD4 形成三聚体复合物，以允许与 DNA 结合 [PMID: 9759503]。SMAD 三聚体复合物可以转移到细胞核并以细胞类型依赖的方式调节 TGF β 介导的基因转录，部分原因是转录共激活因子的可用性和染色质可及性[PMID: 9759503]。TGF β 依赖性转录的性质允许 TGF β 途径抑制癌前状态的肿瘤发生并促进癌症进展过程中的侵袭和转移[PMID: 20495575]。SMAD4 中的种系突变与幼年性息肉病综合征 (JPS) [PMID: 18662538]相关。在胰腺癌中发现 SMAD4 表达缺失或 SMAD4 体细胞突变，并且与肿瘤分级相关[PMID: 12821112]。在包括结肠和肺腺癌在内的多种肿瘤类型中，以较低频率观察到 SMAD4 的体细胞改变[PMID: 25890228]。

用药说明：

在一项临床研究中，携带 SMAD4 突变的中国转移性结直肠癌患者对西妥昔单抗治疗没有反应，并显示了较短的无进展生存期(中位：90 天 vs 250 天， $p=0.0081$) [PMID: 29703253]。一项结直肠癌相关研究报道，SMAD4 的缺失与较差的临床结果、对化疗的耐药性和免疫浸润的减少相关[PMID: 30587545]。究报道，SMAD4 表达降低与结直肠癌不良预后相关[PMID: 25749173; PMID: 19478385; PMID: 25681512; PMID: 26861460]。临床前研究表明，SMAD4 缺失促进肺癌的形成，但增加了对 DNA 拓扑异构酶抑制剂的敏感性[PMID: 25893305]。肺腺癌中，SMAD4 表达缺失与肿瘤大小 ($P=0.033$)、淋巴结转移 ($P=0.014$)、病理分期 ($P=0.017$) 和肿瘤分化 ($P=0.022$) 有关，p16 或 SMAD4 表达的缺失 ($P<0.001$) 与总生存时间缩短显著相关[PMID: 25890228]。

TP53

基因说明：

TP53 是抑癌基因，编码一种包括转录激活、DNA 结合及寡聚化结构域的肿瘤抑制蛋白。编码的蛋白响应不同的细胞压力，调节靶基因的表达，从而诱导细胞周期阻滞、凋亡、衰老、DNA 修复或代谢变化。该基因的异常与多种人类癌症有关。TP53 的胚系突变会导致家族性肉瘤综合征，从而导致成年人在早期发生乳腺癌、脑癌及白血病等。在正常细胞中 p53 表达较低，TP53 功能缺失突变可能导致细胞核中 p53 表达增加且维持稳定。TP53 基因突变高发于多种肿瘤类型中。

用药说明：

目前，FDA 尚未批准任何靶向 TP53 突变的药物。有研究报道 KRAS 和 TP53 都突变的患者，使用 PD-1 抗体的有效率高达 33.3%。针对 TP53 突变的基因疗法、靶向肿瘤疫苗和抗癌药物正处于临床试验早期阶段。这些治疗方法包括 NSC59984、Alisertib 等，它们在晚期实体瘤的治疗中表现出一定的疗效。一项 I 期临床试验结果表明，培唑帕尼联合伏立诺他能够延长具有 TP53 热点突变的晚期实体瘤患者的 PFS 和 OS，SD 率为 45%，而 TP53 野生型的 SD 率为 16% [PMID: 25669829]。另有研究表明，携带 TP53 突变的癌细胞对极光激酶 A 抑制剂敏感[PMID: 23955083]。在靶向 MDSC 治疗广泛期小细胞肺癌的临床试验，组 A 对照，组 B 接种转导野生型 p53 的树突细胞，组 C 以全反式维甲酸 (ATRA) 与 MDSC 靶向治疗联合接种。在来自组 A 的 14 名患者中，没有任何一位出现 p53 阳性反应。免疫后，组 B 中，15 例患者中仅有 3



例（20%）出现 p53 特异性应答（ $p = 0.22$ ）。相比之下，在组 C 中，12 个病人中有 5 个（41.7%）有可检测到的 p53 反应（ $p = 0.012$ ）[PMID: 23589106]。一项临床前研究表明，NSC59984 可以增加具有 TP53 S241F 突变的结肠癌细胞系的 TP53 信号，促进细胞凋亡[PMID: 26294215]。顺铂联合 NSC59984 可以抑制具有 TP53 R273H 和 P309S 突变的结肠癌细胞的活性[PMID: 26294215]。目前 APR246 联合帕博利珠单抗治疗 TP53 突变的实体瘤患者的临床试验正在开展。

UGT1A1

基因说明：

UGT1A1 基因编码一种 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶，参与类固醇、胆红素、激素和药物等葡萄糖酸化代谢过程。UGT1A1 是药物代谢相关基因，基因变异导致其表达的多态性影响药物的代谢和耐受。UGT1A1 基因突变可导致 Crigler-Najjar 综合征和 Gilbert 综合征（先天性非溶血性黄疸）的发生。

用药说明：

美国 FDA 要求在伊立替康药品标签上加入警示，建议患者在使用伊立替康前应检测是否带有 UGT1A1*28 突变。临床试验研究表明，UGT1A1 基因的遗传多态性对减轻化疗药物的毒副作用有重要的临床意义。携带 (TA)₆/(TA)₆ 基因型的结直肠癌患者，相比于 (TA)₇/(TA)₇ 基因型，嗜中性白血球减少症和腹泻风险可能减小[PMID: 24519753; PMID: 18300238; PMID: 26862009]。携带 (TA)₆/(TA)₆ 基因型的肿瘤患者，相比于 (TA)₆/(TA)₇ 和 (TA)₇/(TA)₇ 基因型，毒副反应风险可能减小（包括嗜中性白血球减少症、腹泻、乏力）。文献证据支持嗜中性白血球减少症的毒副风险较腹泻和乏力更强[PMID: 24519753; PMID: 23529007; PMID: 26862009]。另外发现，UGT1A1 的遗传多态性与血浆阿昔替尼水平显著相关，血浆阿昔替尼水平与转移性肾细胞癌（mRCC）患者的不良反应（AE）和总生存期（OS）显著相关[PMID: 29524031]。



参考文献

1. Tokugawa G, Inamasu E, Shimamatsu S, et al. Identification of a novel ALK G1123S mutation in a patient with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer exhibiting resistance to ceritinib[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2015, 10(7): e55-e57.
2. Katayama R, Shaw A T, Khan T M, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers[J]. Science translational medicine, 2012: 3003316.
3. Ou S H, Milliken J C, Azada M C, et al. ALK F1174V mutation confers sensitivity while ALK I1171 mutation confers resistance to alectinib. The importance of serial biopsy post progression[J]. Lung Cancer, 2016, 91: 70-72.
4. Ceccon M, Mologni L, Giudici G, et al. Treatment efficacy and resistance mechanisms using the second-generation ALK inhibitor AP26113 in human NPM-ALK-positive anaplastic large cell lymphoma[J]. Molecular Cancer Research, 2015, 13(4): 775-783.
5. Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. Cancer discovery, 2014.
6. Kodityal S, Elvin J A, Squillace R, et al. A novel acquired ALK F1245C mutation confers resistance to crizotinib in ALK-positive NSCLC but is sensitive to ceritinib[J]. Lung Cancer, 2016, 92: 19-21.
7. Zou H Y, Friboulet L, Kodack D P, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models[J]. Cancer cell, 2015, 28(1): 70-81.
8. Katayama R, Khan T M, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011, 108(18): 7535-7540.
9. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies.
10. Doebele R C, Pilling A B, Aisner D, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer[J]. Clinical cancer research, 2012: clincanres. 2906.2011.
11. Sasaki T, Okuda K, Zheng W, et al. The neuroblastoma associated F1174L ALK mutation causes resistance to an ALK kinase inhibitor in ALK translocated cancers[J]. Cancer research, 2010: canres. 2956.2010.
12. Choi Y L, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 363(18): 1734-1739.
13. Shaw A T, Yeap B Y, Mino-Kenudson M, 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.
14. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer.
15. Socinski M A, Goldman J, El-Hariry I, 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.
16. Shi Y, Au J S K, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. Journal of thoracic oncology, 2014, 9(2): 154-162.
17. Cappuzzo F, Finocchiaro G, Metro G, et al. Clinical experience with gefitinib: an update[J]. Critical reviews in oncology/hematology, 2006, 58(1): 31-45.



18. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres[J]. *The lancet oncology*, 2009, 10(5): 453-454.
19. Driscoll T, Nelson D I, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens[J]. *American journal of industrial medicine*, 2005, 48(6): 419-431.
20. Costa C, Molina-Vila M A, Drozdowskyj A, 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[J]. *Clinical Cancer Research*, 2014: clincanres. 2233.2013.
21. Fukuoka M, Wu Y L, Thongprasert S, 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 cancer in Asia (IPASS)[J]. *Journal of clinical oncology*, 2011, 29(21): 2866-2874.
22. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(25): 2380-2388.
23. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, 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[J]. *The lancet oncology*, 2010, 11(2): 121-128.
24. Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer[J]. *The FEBS journal*, 2010, 277(2): 301-308.
25. Oxnard G R, Miller V A, Robson M E, et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping[J]. *Journal of thoracic oncology*, 2012, 7(6): 1049-1052.
26. 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[J]. *The lancet oncology*, 2012, 13(3): 239-246.
27. Sequist L V, Waltman B A, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. *Science translational medicine*, 2011, 3(75): 75ra26-75ra26.
28. Zhou C, Wu Y L, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *The lancet oncology*, 2011, 12(8): 735-742.
29. Su K Y, Chen H Y, Li K C, 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[J]. *Journal of clinical oncology*, 2012, 30(4): 433-440.
30. Yasuda H, Kobayashi S, Costa D B. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications[J]. *The lancet oncology*, 2012, 13(1): e23-e31.
31. Chen Z Y, Zhong W Z, Zhang X C, et al. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas[J]. *The oncologist*, 2012, 17(7): 978-985.
32. Zhou C, Wu Y L, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *The lancet oncology*, 2011, 12(8): 735-742.
33. Soria J C, Cortes J, Massard 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[J]. *Annals of oncology*, 2011, 23(2):



463-471.

34. Stasi I, Cappuzzo F. Second generation tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Translational respiratory medicine, 2014, 2(1): 2.
35. Majem M, Pallares C. 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[J]. Clinical and Translational Oncology, 2013, 15(5): 343-357.
36. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts[J]. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012, 100(PT C): 11.
37. Chlebowski R T, Schwartz A G, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial[J]. The Lancet, 2009, 374(9697): 1243-1251.
38. Slebos R J C, Hruban R H, Dalesio O, et al. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung[J]. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1991, 83(14): 1024-1027.
39. Goldman J W, Shi P, Reck M, et al. Treatment Rationale and Study Design for the JUNIPER Study: A Randomized Phase III Study of Abemaciclib With Best Supportive Care Versus Erlotinib With Best Supportive Care in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With a Detectable KRAS Mutation Whose Disease Has Progressed After Platinum-Based Chemotherapy[J]. Clinical lung cancer, 2016, 17(1): 80-84.
40. Papadimitrakopoulou V, Lee J J, Wistuba I I, et al. The BATTLE-2 Study: a biomarker-integrated targeted therapy study in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Journal of clinical oncology, 2016, 34(30): 3638.
41. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers[J]. Science, 2004, 304(5670): 554-554.
42. Kawano O, Sasaki H, Endo K, et al. PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients[J]. Lung cancer, 2006, 54(2): 209-215.
43. Sun Y, Ren Y, Fang Z, et al. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases[J]. Journal of clinical oncology, 2010, 28(30): 4616.
44. Zaman Guido J R, de Roos Jeroen A D M, Libouban Marion A A et al. CTNNB1/TTK Inhibitors as a Targeted Therapy for (-catenin) Mutant Cancers.[J]. Mol. Cancer Ther., 2017, 16: 2609-2617.
45. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival[J]. New England Journal of Medicine, 2012, 367(17): 1596-1606.
46. 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.
47. Goss Glenwood D, Felip Enriqueta, Cobo Manuel et al. Association of ERBB Mutations With Clinical Outcomes of Afatinib- or Erlotinib-Treated Patients With Lung Squamous Cell Carcinoma: Secondary Analysis of the LUX-Lung 8 Randomized Clinical Trial.[J]. JAMA Oncol, 2018, 4: 1189-1197.
48. Yao J C, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. The Lancet, 2016, 387(10022): 968-977.
49. Shaw A T, Ou S H I, Bang Y J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 371(21): 1963-1971.



50. Davies K D, Le A T, Theodoro M F, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2012.
51. McDermott U, Sharma S V, Dowell L, et al. Identification of genotype-correlated sensitivity to selective kinase inhibitors by using high-throughput tumor cell line profiling[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(50): 19936-19941.
52. McDermott U, Iafrate A J, Gray N S, et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors[J]. Cancer research, 2008, 68(9): 3389-3395.
53. Yasuda H, de Figueiredo-Pontes L L, Kobayashi S, et al. Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1-translocated lung cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(7): 1086-1090.
54. Song A, Kim T M, Kim D W, et al. Molecular changes associated with acquired resistance to crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2015.
55. Sun H, Li Y, Tian S, et al. P-loop conformation governed crizotinib resistance in G2032R-mutated ROS1 tyrosine kinase: clues from free energy landscape[J]. PLoS computational biology, 2014, 10(7): e1003729.
56. Davare M A, Vellore N A, Wagner J P, et al. Structural insight into selectivity and resistance profiles of ROS1 tyrosine kinase inhibitors[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(39): E5381-E5390.
57. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer[J]. Clinical cancer research, 2015, 21(1): 166-174.
58. Zou H Y, Li Q, Engstrom L D, et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(11): 3493-3498.
59. Gautschi Oliver,Pauli Chantal,Strobel Klaus et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib.[J] .J Thorac Oncol, 2012, 7: e23-4.
60. Gautschi Oliver,Milia Julie,Cabarrou Bastien et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort.[J] .J Thorac Oncol, 2015, 10: 1451-7.
61. Sen Banibrata,Peng Shaohua,Tang Ximing et al. Kinase-impaired BRAF mutations in lung cancer confer sensitivity to dasatinib.[J] .Sci Transl Med, 2012, 4: 136ra70.
62. Papadimitrakopoulou Vassiliki,Lee J Jack,Wistuba Ignacio I et al. The BATTLE-2 Study: A Biomarker-Integrated Targeted Therapy Study in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.[J] .J. Clin. Oncol., 2016, 34: 3638-3647.
63. Price Katharine A,Azzoli Christopher G,Krug Lee M et al. Phase II trial of gefitinib and everolimus in advanced non-small cell lung cancer.[J] .J Thorac Oncol, 2010, 5: 1623-9.
64. Hida Toyooki,Velcheti Vamsidhar,Reckamp Karen L et al. A phase 2 study of lenvatinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinoma.[J] .Lung Cancer, 2019, 138: 124-130.
65. First RET Inhibitor on Path to FDA Approval.[J] .Cancer Discov, 2019, 9: 1476-1477.
66. Kumar Ambuj,Rajendran Vidya,Sethumadhavan Rao et al. AKT kinase pathway: a leading target in cancer research.[J] .ScientificWorldJournal, 2013, 2013: 756134.
67. Manning Brendan D,Toker Alex,AKT/PKB Signaling: Navigating the Network.[J] .Cell, 2017, 169: 381-405.
68. Carpten John D,Faber Andrew L,Horn Candice et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer.[J] .Nature, 2007, 448: 439-44.



69. Parikh Chaitali, Janakiraman Vasantharajan, Wu Wen-I et al. Disruption of PH-kinase domain interactions leads to oncogenic activation of AKT in human cancers.[J] .Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2012, 109: 19368-73.
70. Guo G, Qiu X, Wang S et al. Oncogenic E17K mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 promotes v-Abl-mediated pre-B-cell transformation and survival of Pim-deficient cells.[J] .Oncogene, 2010, 29: 3845-53.
71. Chalhoub Nader, Baker Suzanne J, PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer.[J] .Annu Rev Pathol, 2009, 4: 127-50.
72. Hyman David M, Smyth Lillian M, Donoghue Mark T A et al. AKT Inhibition in Solid Tumors With AKT1 Mutations.[J] .J. Clin. Oncol., 2017, 35: 2251-2259.
73. Garber Ken, Drugging the Wnt pathway: problems and progress.[J] .J. Natl. Cancer Inst., 2009, 101: 548-50.
74. Clevers Hans, Nusse Roel, Wnt/ β -catenin signaling and disease.[J] .Cell, 2012, 149: 1192-205.
75. Yang Kyungmi, Kim Jeong Hak, Kim Hae Jong et al. Tyrosine 740 phosphorylation of discoidin domain receptor 2 by Src stimulates intramolecular autophosphorylation and Shc signaling complex formation.[J] .J. Biol. Chem., 2005, 280: 39058-66.
76. Ichikawa Osamu, Osawa Masanori, Nishida Noritaka et al. Structural basis of the collagen-binding mode of discoidin domain receptor 2.[J] .EMBO J., 2007, 26: 4168-76.
77. Vogel Wolfgang F, Abdulhussein Rahim, Ford Caroline E, Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function.[J] .Cell. Signal., 2006, 18: 1108-16.
78. Badiola Iker, Olaso Elvira, Crende Olatz et al. Discoidin domain receptor 2 deficiency predisposes hepatic tissue to colon carcinoma metastasis.[J] .Gut, 2012, 61: 1465-72.
79. Badiola Iker, Villacé Patricia, Basaldua Iratxe et al. Downregulation of discoidin domain receptor 2 in A375 human melanoma cells reduces its experimental liver metastasis ability.[J] .Oncol. Rep., 2011, 26: 971-8.
80. Zhang Kun, Corsa Callie A, Ponik Suzanne M et al. The collagen receptor discoidin domain receptor 2 stabilizes SNAIL1 to facilitate breast cancer metastasis.[J] .Nat. Cell Biol., 2013, 15: 677-87.
81. Ren Tingting, Zhang Wei, Liu Xiping et al. Discoidin domain receptor 2 (DDR2) promotes breast cancer cell metastasis and the mechanism implicates epithelial-mesenchymal transition programme under hypoxia.[J] .J. Pathol., 2014, 234: 526-37.
82. Rauf Femina, Festa Fernanda, Park Jin G et al. Ibrutinib inhibition of ERBB4 reduces cell growth in a WNT5A-dependent manner.[J] .Oncogene, 2018, 37: 2237-2250.
83. Nogova Lucia, Sequist Lecia V, Perez Garcia Jose Manuel et al. Evaluation of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in Fibroblast Growth Factor Receptors: Results of a Global Phase I, Dose-Escalation and Dose-Expansion Study.[J] .J. Clin. Oncol., 2017, 35: 157-165.
84. Venetsanakos Eleni, Brameld Ken A, Phan Vernon T et al. The Irreversible Covalent Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor PRN1371 Exhibits Sustained Inhibition of FGFR after Drug Clearance.[J] .Mol. Cancer Ther., 2017, 16: 2668-2676.
85. Capelletti Marzia, Dodge Michael E, Ercan Dalia et al. Identification of recurrent FGFR3-TACC3 fusion oncogenes from lung adenocarcinoma.[J] .Clin. Cancer Res., 2014, 20: 6551-8.
86. Schrock Alexa B, Zhu Viola W, Hsieh Wen-Son et al. Receptor Tyrosine Kinase Fusions and BRAF Kinase Fusions are Rare but Actionable Resistance Mechanisms to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors.[J] .J Thorac Oncol, 2018, 13: 1312-1323.
87. Mao Jian-Hua, Kim Il-Jin, Wu Di et al. FBXW7 targets mTOR for degradation and cooperates with PTEN in tumor suppression.[J] .Science, 2008, 321: 1499-502.
88. Jardim Denis L, Wheler Jennifer J, Hess Kenneth et al. FBXW7 mutations in patients with advanced cancers: clinical and



- molecular characteristics and outcomes with mTOR inhibitors.[J] .PLoS ONE, 2014, 9: e89388.
89. Villaruz Liza C,Socinski Mark A,Temsirolimus therapy in a patient with lung adenocarcinoma harboring an FBXW7 mutation.[J] .Lung Cancer, 2014, 83: 300-1.
90. Yao James C,Fazio Nicola,Singh Simron et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.[J] .Lancet, 2016, 387: 968-977.
91. Samatar Ahmed A,Poulikakos Poulikos I,Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges.[J] .Nat Rev Drug Discov, 2014, 13: 928-42.
92. Abravanel Daniel L,Nishino Mizuki,Sholl Lynette M et al. An Acquired NRAS Q61K Mutation in BRAF V600E-Mutant Lung Adenocarcinoma Resistant to Dabrafenib Plus Trametinib.[J] .J Thorac Oncol, 2018, 13: e131-e133.
93. Andersson Emma R,Lendahl Urban,Therapeutic modulation of Notch signalling--are we there yet?[J] .Nat Rev Drug Discov, 2014, 13: 357-78.
94. Aster Jon C,Blacklow Stephen C,Pear Warren S,Notch signalling in T-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma and other haematological malignancies.[J] .J. Pathol., 2011, 223: 262-73.
95. Ntziachristos Panagiotis,Lim Jing Shan,Sage Julien et al. From fly wings to targeted cancer therapies: a centennial for notch signaling.[J] .Cancer Cell, 2014, 25: 318-34.
96. Ranganathan Prathibha,Weaver Kelly L,Capobianco Anthony J,Notch signalling in solid tumours: a little bit of everything but not all the time.[J] .Nat. Rev. Cancer, 2011, 11: 338-51.
97. Nowell Craig S,Radtke Freddy,Notch as a tumour suppressor.[J] .Nat. Rev. Cancer, 2017, 17: 145-159.
98. Ran Yong,Hossain Fokhrul,Pannuti Antonio et al. γ -Secretase inhibitors in cancer clinical trials are pharmacologically and functionally distinct.[J] .EMBO Mol Med, 2017, 9: 950-966.
99. Contreras Cristina M,Akbay Esra A,Gallardo Teresa D et al. Lkb1 inactivation is sufficient to drive endometrial cancers that are aggressive yet highly responsive to mTOR inhibitor monotherapy.[J] .Dis Model Mech, 2010, 3: 181-93.
100. Kaufman Jacob M,Yamada Tadaaki,Park Kyungho et al. A Transcriptional Signature Identifies LKB1 Functional Status as a Novel Determinant of MEK Sensitivity in Lung Adenocarcinoma.[J] .Cancer Res., 2017, 77: 153-163.
101. Kaufman Jacob M,Yamada Tadaaki,Park Kyungho et al. A Transcriptional Signature Identifies LKB1 Functional Status as a Novel Determinant of MEK Sensitivity in Lung Adenocarcinoma.[J] .Cancer Res., 2017, 77: 153-163.
102. Biankin Andrew V,Waddell Nicola,Kassahn Karin S et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes.[J] .Nature, 2012, 491: 399-405.
103. Leijen Suzanne,van Geel Robin M J M,Pavlick Anna C et al. Phase I Study Evaluating WEE1 Inhibitor AZD1775 As Monotherapy and in Combination With Gemcitabine, Cisplatin, or Carboplatin in Patients With Advanced Solid Tumors.[J] .J. Clin. Oncol., 2016, 34: 4371-4380.
104. Marxer M,Ma H T,Man W Y et al. p53 deficiency enhances mitotic arrest and slippage induced by pharmacological inhibition of Aurora kinases.[J] .Oncogene, 2014, 33: 3550-60.