

基因检测分析报告

P01 受检者信息

P01 检测结果小结

P02 免疫治疗相关检测结果汇总

P05 PD-L1免疫组化检测结果

P06 受检者突变负荷分析结果

P07 微卫星检测结果

P11 可能具有临床意义的体细胞变异

P13 可能具有临床意义的生殖系变异

P16 FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果

P17 可能获益的治疗方式

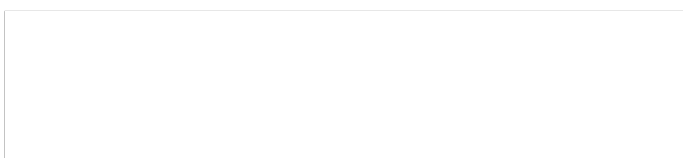
P18 临床意义不明变异

P19 可能获益的临床试验

P21 检测基因列表

P22 产品声明

P23 参考文献



受检者信息

1. 以上受检者信息和样本信息均为患者送检时提供的信息，本检测不对这些内容进行判断或解读。
2. 肿瘤细胞含量不足20%时，样本拷贝数变异的检出可能会受到影响。
3. 采用大血样对照时TMB计算可能会受影响。

检测结果小结

PD-L1免疫组化分析	微卫星分析	突变负荷 (Muts / Mb)	可能具有临床意 义的体细胞变异	可能具有临床意 义的生殖系变异	临床意义不明变异
阴性 (0%)	MSS	5.65 中 低于59%的肝癌患者	1	3	5

免疫治疗相关检测结果汇总

实体瘤

检测内容	检测意义	检测结果
PD-L1免疫组化分析	PD-L1的表达水平与免疫治疗效果正相关。FDA批准派姆单抗用于PD-L1阳性的转移性非小细胞肺癌。	阴性（0%）
突变负荷	突变负荷高的患者接受免疫治疗预后较好。	5.65Muts/Mb，中 (低于59%的肝癌患者)
微卫星分析	高度微卫星不稳定（MSI-H）患者免疫治疗预后较好。	微卫星稳定(MSS)
CD274(PD-L1)	PD-L1的表达水平与免疫治疗效果正相关。FDA批准帕博利珠单抗用于PD-L1阳性的转移性非小细胞肺癌。	未检测到变异
PDCD1LG2(PD-L2)	临床研究提示，PD-L2表达与帕博利珠单抗治疗的客观缓解率（ORR）正相关。与PD-L2阴性患者相比，PD-L2阳性的晚期头颈鳞癌患者接受帕博利珠单抗治疗的中位生存期更长 ¹ 。	未检测到变异
MLH1	DNA错配修复基因，FDA批准Pembrolizumab用于MSI-H（或dMMR）的实体瘤患者，批准Nivolumab用于不可切除或转移性的MSI-H (或dMMR)的结直肠癌患者。	未检测到变异
MSH2		未检测到变异
MSH6		未检测到变异
PMS2		未检测到变异
POLD1		未检测到变异
POLE	POLE基因突变的肿瘤患者免疫治疗效果较好。	未检测到变异
MDM2	MDM2基因扩增的晚期黑色素瘤患者可能与免疫治疗引起的快速进展有关 ² 。	未检测到变异
MDM4	MDM4基因扩增的晚期黑色素瘤患者可能与免疫治疗引起的快速进展有关 ² 。	未检测到变异

非小细胞肺癌

检测内容	检测意义	免疫治疗相关性	检测结果
KRAS	相比KRAS野生型患者，携带KRAS突变的晚期非小细胞肺癌患者更受益于PD-1抑制剂治疗 ^{3,4} 。	正相关	未检测到变异
TP53	携带有TP53或者KRAS突变的非小细胞肺癌患者，尤其是共突变的患者，对PD-1抑制剂治疗更敏感 ⁴ 。	正相关	未检测到变异
EGFR	多项临床研究发现，携带有EGFR突变的晚期非小细胞肺癌患者相比EGFR野生型患者，接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的疗效差 ^{3,5,6} 。	负相关	未检测到变异

订单编号：

报告日期：

2018/11/10

非小细胞肺癌

检测内容	检测意义	免疫治疗相关性	检测结果
ALK	一项回顾性分析发现，ALK融合或者EGFR突变的晚期非小细胞肺癌患者，接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的客观缓解率为3.6%，而两者野生型患者的客观缓解率为23.3% ⁶ 。	负相关	未检测到变异
STK11	一项回顾性分析发现，携带有STK11或STK11和KRAS双突变的非小细胞肺癌患者，接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的疗效差，与无突变的患者相比无进展生存期缩短 ⁷ 。	负相关	未检测到变异

黑色素瘤

检测内容	检测意义	免疫治疗相关性	检测结果
JAK1	携带JAK1/2失活突变的恶性黑色素瘤患者对PD-1抑制剂治疗耐药 ^{8,9} 。携带JAK1/2失活突变且错配修复缺陷的结直肠癌患者对PD-1抑制剂治疗耐药 ⁹ 。	负相关	未检测到变异
JAK2		负相关	未检测到变异
PTEN	PTEN缺失的黑色素瘤患者与免疫治疗疗效差相关 ¹⁰ 。	负相关	未检测到变异
DNMT3A	携带DNMT3A突变的晚期黑色素瘤患者，接受PD-1抑制剂治疗后，容易发生爆发式进展 ⁷ 。	负相关	未检测到变异

膀胱癌

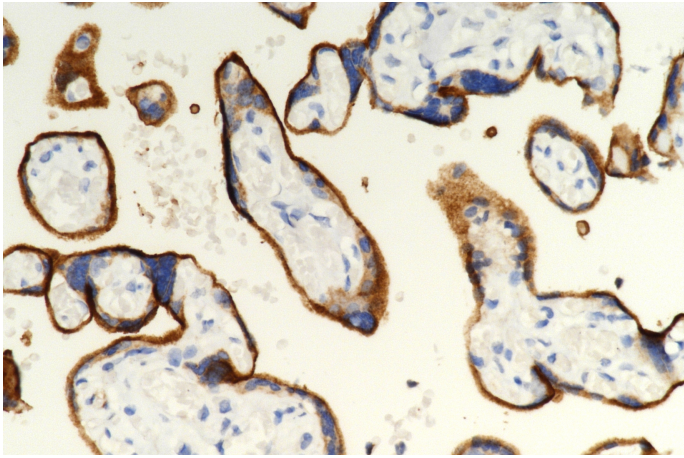
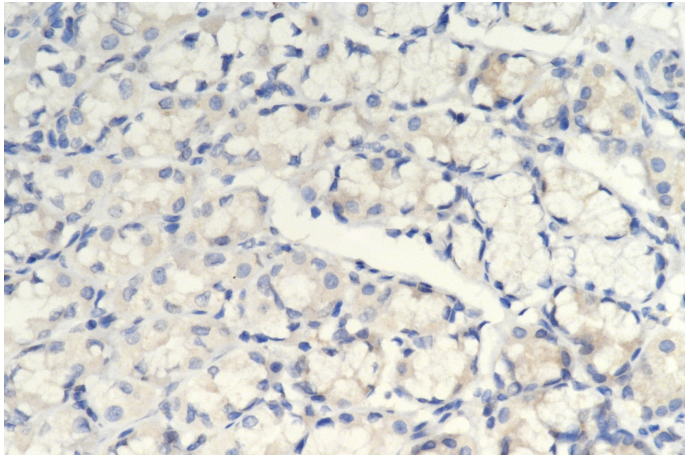
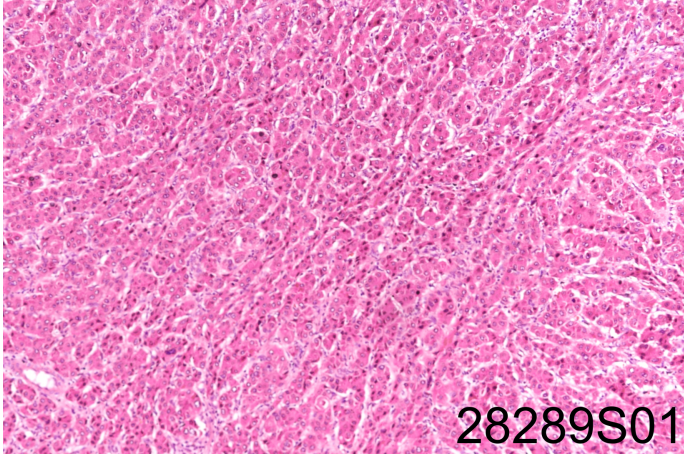
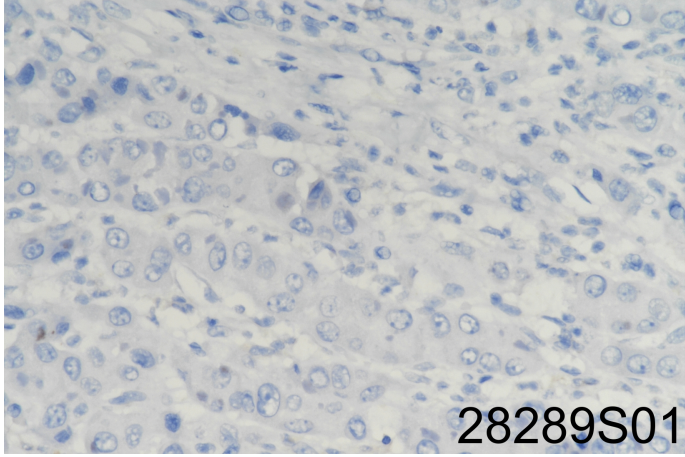
检测内容	检测意义	免疫治疗相关性	检测结果
ATM	DNA损伤修复（DDR，DNA Damage Repair）基因。一项临床研究发现，针对晚期转移性尿路上皮癌患者，携带DDR基因突变的患者更易从PD-1/PD-L1抑制剂（纳武利尤单抗或阿特珠单抗）治疗中获益，且比DDR基因野生型患者的无进展生存期更长 ^{11, 12} 。	正相关	未检测到变异
ATR		正相关	未检测到变异
BRCA1		正相关	生殖系变异
BRCA2		正相关	未检测到变异
BRIP1		正相关	未检测到变异
CHEK2		正相关	未检测到变异
FANCA		正相关	未检测到变异
RAD50		正相关	未检测到变异

膀胱癌

检测内容	检测意义	免疫治疗相关性	检测结果
PALB2		正相关	未检测到变异
CHEK1		正相关	未检测到变异
MRE11A		正相关	未检测到变异

PD-L1免疫组化检测结果

阴性 (0%)

	
阳性对照 × 400	阴性对照 × 400
	
样本 H&E × 100	样本 IHC × 400

结果判定标准:

- 1. 判定PD-L1表达水平, 仅需计算肿瘤区域中肿瘤细胞细胞膜染色比例, 不考虑免疫细胞染色。
- 2. 细胞膜染色形态为非连续线状、环状、或基底外侧染色都可接受。
- 3. 细胞膜染色强度在排除背景色干扰后的任何强度都可接受, 即≥1+。

附注:

本检测由凯杰（苏州）转化医学研究有限公司检测中心提供技术支持。

受检者突变负荷分析

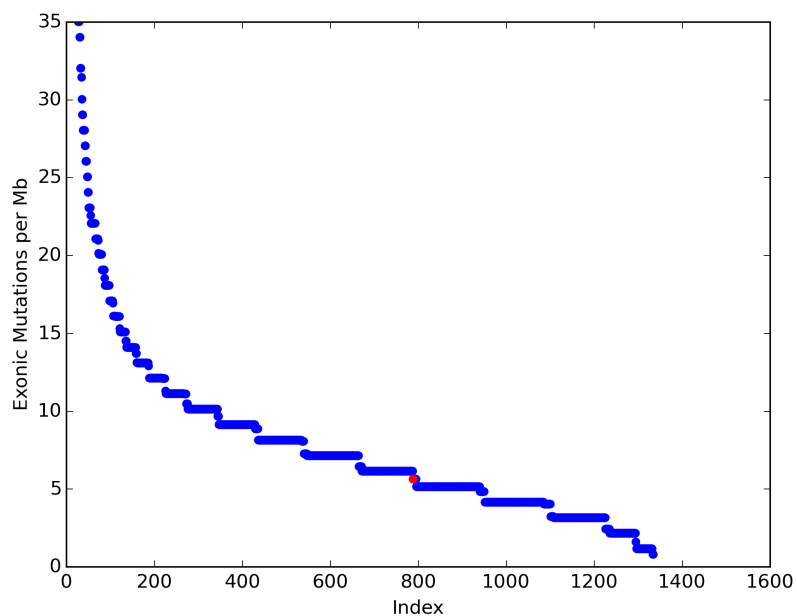
突变负荷(Muts/Mb)

在肝癌患者中的排序

5.65

中 (低于59%的肝癌患者)

TMB Rank [59%]

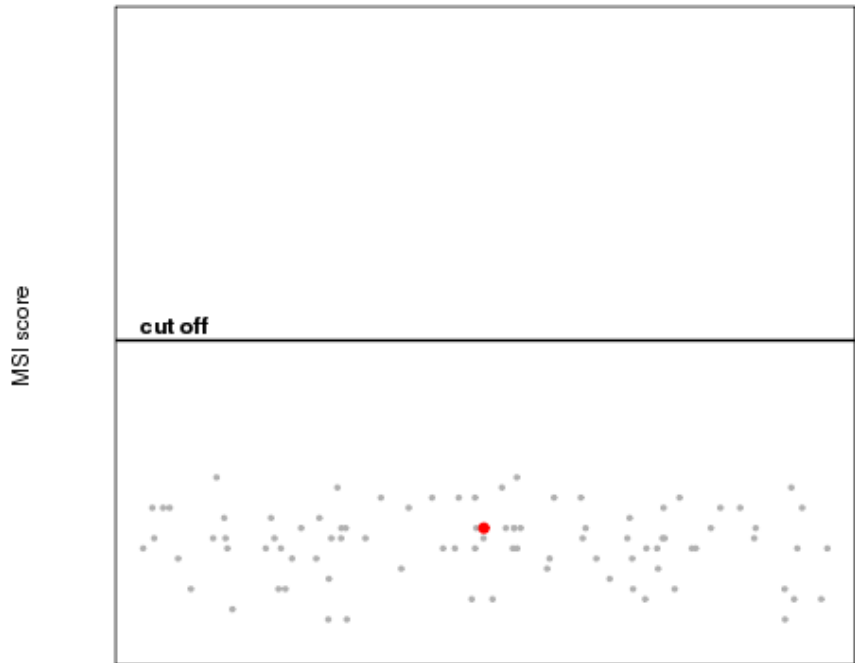


附注:

1. 突变负荷 (Tumor mutation burden, TMB) 指患者本产品靶向测序编码区每百万碱基 (Mb) 的体细胞突变数目, 包括点突变和插入缺失, 去除热点突变, 包含同义突变。
2. 按照在受检者瘤种中的排列顺序将TMB分为高、中、低。从高到低排序, 位于0%-25%区间的TMB为高, 26%-75%为中, 76%-100%为低。
3. TMB 高、中、低的评估以内部数据库为准。
4. N/A : not available, 在已有数据库中该受检者的肿瘤类型暂不适合比较和排序。

微卫星检测结果

MSS



附注：

- 1. MSI-H：高度微卫星不稳定（microsatellite instability-high）；MSS：微卫星稳定（microsatellite stable）。
- 2. 组织MSI检测分数与免疫治疗有一定相关性。分数越高，免疫治疗有效应答的概率越高。
- 3. MSI检测方法仅有胃肠肿瘤的验证数据支持，非胃肠肿瘤结果仅供参考。

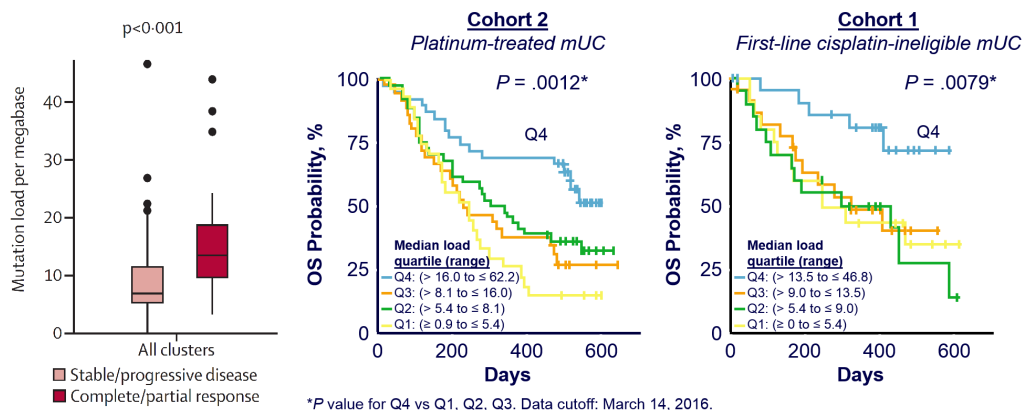
受检者突变负荷详细解读

检测结果	解释说明
背景介绍	免疫治疗原理不同于直接针对肿瘤基因组的靶向治疗，它通过抑制具有延缓免疫反应功能的分子来激活免疫系统进而攻击肿瘤细胞。目前基于免疫检查点CTLA4, PD-1, PD-L1的抑制剂有Yervoy (ipilimumab, 伊匹单抗), Keytruda (Pembrolizumab, 帕博利珠单抗), Opdivo (Nivolumab, 纳武利尤单抗), Tecentriq (Atezolizumab, 阿特朱单抗), Imfinzi (durvalumab) 和 Bavencio (avelumab)。临床研究的数据显示，癌症患者对这些药物的响应率仅有20% - 30%，因此，寻找对免疫治疗特定个体有效的生物标记物非常关键。目前常见的几类肿瘤免疫治疗生物标记物包括PD-L1表达，突变负荷及肿瘤淋巴细胞浸润及表达等指标 ^{13,14,15} 。
相关药物	FDA批准Nivolumab用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌、肝细胞癌、小细胞肺癌以及既往接受氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗进展的不可切除或转移性的MSI-H (或dMMR) 结直肠癌患者。FDA批准Pembrolizumab用于一线治疗后进展且无其他合适可选治疗方案的不可切除或转移性的MSI-H (或dMMR) 实体瘤患者和氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康治疗后进展的MSI-H (或dMMR) 结直肠癌患者，也批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、胃癌或胃食管结合腺癌、宫颈癌以及纵膈大B细胞淋巴瘤患者。FDA批准Atezolizumab用于铂类化疗中（后）进展、铂类辅助或新辅助化疗12个月内进展的局部晚期或者转移性尿路上皮癌。

5.65Muts/Mb

突变负荷 (Tumor mutational load, TMB) 通常定义为每个癌症病人全外显子测序或靶向测序每百万碱基 (Mb) 的非同义突变或所有体细胞突变数目^{16,17,18,19,20,21}。新的突变产生的肿瘤特异性抗原，是激活肿瘤特异性T细胞反应的重要因素。很多研究都发现不同肿瘤及不同患者中，突变负荷和肿瘤特异性抗原与免疫治疗效果之间存在相关性^{16,17,18,19}。目前批准的免疫检查点抑制剂也是在突变负荷总体水平最高的几个癌种中获批。高突变负荷以及错配修复基因通路的突变都被证明与PD-1/L1药物治疗客观缓解率，持续临床获益和无进展生存期有关。在一项针对CTLA-4阻断治疗的黑色素患者基因组研究中发现，高突变负荷的患者更能从免疫治疗中获益，拥有更高的持续临床获益率¹⁶。在一项针对非小细胞肺癌患者基因组研究中，研究者通过分析全外显子中的非同义突变，将患者分为高突变负荷组和低突变负荷组，在发现队列患者中，高负荷与低负荷组可持续临床获益率分别为73%和13%，在验证队列患者中，高负荷与低负荷组可持续临床获益率分别为83%和22%¹⁷。2015年新英格兰杂志中发表的一项研究结果中，研究者通过对肠癌患者错配修复通路基因突变的分析发现，在错配修复基因缺陷的患者中客观缓解率和免疫相关的无进展生存率分别为40%和78%，而错配修复功能完整的患者中，客观缓解率和免疫相关的无进展生存率分别为0%和11%¹⁸。Atezolizumab II期临床实验中发现PD-L1表达水平、膀胱癌亚型和突变负荷可独立预测患者对Atezolizumab的敏感性¹⁵。在Atezolizumab有响应组里膀胱癌患者的突变负荷平均为12.4/Mb，显著的高于非响应组6.4/Mb ($p < 0.0001$)。图一左。在此临床试验中，经一线铂类化疗后进展的患者队列中，突变负荷最高的1/4病人经Atezolizumab治疗后生存率显著高于其它3/4病人，这一发现在顺铂不耐受而接受Atezolizumab作为一线治疗药物的患者队列中得到验证 ($p < 0.01$)，图一右。

临床研究



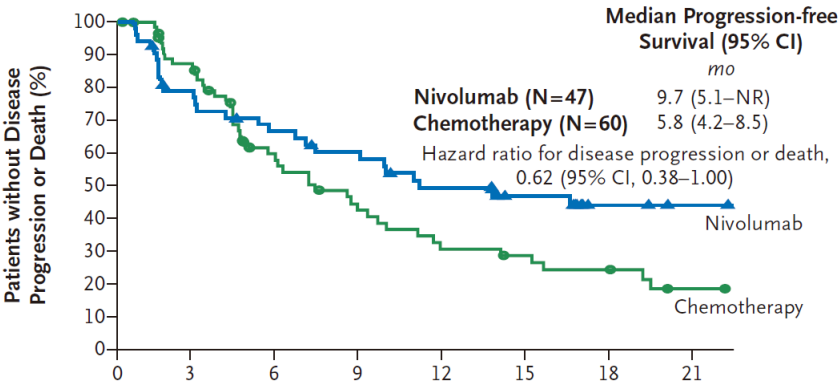
在晚期NSCLC中最新临床研究显示，采用FoundationOne检测肿瘤突变负荷可以独立预测Atezolizumab的疗效，与患者PD-L1的表达状态无关(ESMO 2016 Abstract 77P)。CheckMate 026研究比较在PD-L1表达阳性的IV期或复发性非小细胞肺癌患者中纳武利尤单抗单药治疗与铂双化疗的疗效，结果显示纳武利尤单抗用于≥5%PD-L1表达患者的无进展生存期与化疗相比没有改善。后期探索性分析发现，将患者TMB按照三分位分为高、中、低，在高TMB患者中，纳武利尤单抗与铂双化疗相比，PFS明显改善（中位PFS为9.7对5.8个月，图二），缓解率较高（46.8% vs 28.3%）²²。

受检者突变负荷详细解读

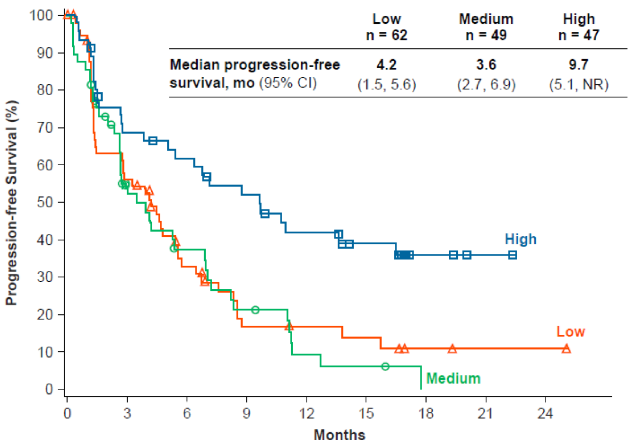
检测结果

解释说明

Progression-free Survival among Patients with High Tumor-Mutation Burden



Kaplan–Meier Plot of Progression-free Survival by Tumor Mutation Burden (TMB) Tertile in the Nivolumab Arm.



微卫星检测结果详细解读

检测结果	解释说明
背景介绍	微卫星(Microsatellite)是一种短的串联重复序列(short tandem repeat, STR)或简单重复序列(simple sequence repeats, SSR), 广泛分布于真核生物基因组中, 由2~6个核苷酸的串联重复片段构成, 一般重复5-50次。微卫星不稳定(Microsatellite Instability, MSI)是指与正常组织相比, 在肿瘤中某一微卫星由于重复单位的插入或缺失而造成的微卫星长度的任何改变, 出现新的微卫星等位基因现象。其发生机制主要包括DNA多聚酶的滑动导致重复序列中1个或多个碱基的错配和微卫星重组导致碱基对的缺失或插入。NCCN建议以下患者检测MMR或MSI: 1) 年龄低于70岁的结直肠癌患者; 2) 高于70岁且符合Bethesda指南的结直肠癌患者; 3) 转移性结直肠癌患者。dMMR患者在生物学上和MSI-H属于同一人群。采用NGS检测的结果与用IHC检测MMR和用PCR检测MSI结果高度一致^{23, 24, 25, 26}。PETACC-3试验显示, 肠癌MSI-H在stage II比stage III中更常见(22% vs. 12%)²⁷。Stage IV 结直肠肿瘤中MSI-H的比例约为3.5%²⁸。dMMR或MSI-H是Stage II 肿瘤疗效更佳的预后标志物。
相关药物	FDA批准Nivolumab用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌、肝细胞癌、小细胞肺癌以及既往接受氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗进展的不可切除或转移性的MSI-H (或dMMR) 结直肠癌患者。FDA批准Pembrolizumab用于一线治疗后进展且无其他合适可选治疗方案的不可切除或转移性的MSI-H (或dMMR) 实体瘤患者和氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康治疗后进展的MSI-H (或dMMR) 结直肠癌患者, 也批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、胃癌或胃食管结合腺癌、宫颈癌以及纵膈大B细胞淋巴瘤患者。NCCN建议nivolumab和 pembrolizumab可用于dMMR或MSI-H结直肠癌二线治疗。
MSS	5项临床试验 (NCT01876511、NCT02460198、NCT0184834、NCT02054806、NCT02628067) 共149位MSI-H或dMMR实体瘤患者 (其中90位结直肠癌患者, 其余59位罹患其他14种实体瘤) 接受每三周200mg 或 每两周10mg/kg pembrolizumab治疗, 客观缓解率 (ORR) 为 39.6% (95% CI:31.7, 47.9), 11位患者完全缓解, 48位患者部分缓解, 78%的患者缓解时间超过半年。结直肠癌患者和其他14种实体瘤患者的ORR分别为36%和46%。II期临床试验 (NCT01876511) 41位进展期转移性结直肠癌患者, 分为dMMR结直肠癌组 (N=11)、pMMR结直肠癌组 (N=21) 和dMMR非结直肠癌组 (N=9), 静脉注射pembrolizumab 10mg/kg, 两周一次。dMMR 结直肠癌患者免疫相关客观反应率和20-周无进展生存率分别为40% (4/10)、78% (7/9); pMMR结直肠癌患者的免疫相关客观反应率和20-周无进展生存率分别为0% (0/18)、11% (2/18)。dMMR结直肠癌组的中位无进展生存期 (mPFS) 和总生存期 (OS) 未达到。pMMR结直肠癌组的疾病进展或死亡的风险比为0.10[P<0.001], 死亡风险比为0.22[P=0.05]。dMMR非结直肠癌组的20-周免疫相关客观反应率和免疫相关无进展生存率与dMMR结直肠癌组类似, 分别为71% (5/7), 67% (4/6)。进一步全外显子测序发现, dMMR肿瘤样本的平均体细胞变异为1782, pMMR肿瘤样本的平均体细胞变异数为73[P=0.007], 高突变负荷与无进展生存期的延长有关[P=0.007]¹⁸。一项II期临床试验 (NCT02060188) 研究发现, 74例经过至少一次治疗的MSI-H (或dMMR) 结直肠癌患者接受Nivolumab治疗, 客观缓解率为31%, 中位无进展生存期为14.3个月, 12个月的无进展生存率为48.4%, 中位总生存期未达到, 6个月和12个月的总生存率分别为83.4%和73.8%²⁹。一项长期跟踪Stage II和Stage III肠癌患者的回顾性研究发现, MSI-L或MSS的肿瘤患者5-FU辅助治疗疗效更佳, MSI-H肿瘤患者术后5-FU辅助治疗的获益无显著提升, 且比术后未经5-FU辅助治疗患者的5年生存期更短³⁰。dMMR或MSI-H的stage II结直肠肿瘤患者氟尿嘧啶单药辅助治疗的效果降低, 并可能有害^{30, 31, 32}。而在QUASAR、GALB9581等研究中, MMR状态可以作为很好的诊断指标, 但是并不能作为Stage II结肠癌患者辅助治疗是否获益/有害的预测因素^{33, 34}。
临床研究	

可能具有临床意义的体细胞变异

基因	检测结果	突变丰度 /拷贝数	在肝癌中可能获益的治疗方式	在其他肿瘤中可能获益的治疗方式	可能获益 的临床试验
TERT	c.-124C>T	24.41%	无	无	无

附注：

1. 突变丰度：某个基因位点的突变型所占的相对比例，即等于突变型/（突变型+野生型）；突变丰度受肿瘤细胞含量和取材等因素的影响，突变丰度与药物敏感性不一定成正相关。
2. 所列药物和临床试验均未按照该患者潜在的预测疗效排序，也未按照其所属肿瘤类型疗效的相关证据可信度排序；本报告仅供参考。
3. FDA批准和CFDA批准分别是指药物在美国和中国已经被批准上市。所有药物适应症以FDA批准适应症为准。
4. 本报告采用基因诊断技术检测肿瘤相关基因变异，完整的基因检测列表详见附录。

体细胞变异检测结果详细解读		
基因变异	解释说明	
TERT c.-124C>T	基因功能	TERT 基因编码端粒酶的催化亚基，对于端粒维持和调控至关重要。TERT 活性增强对于细胞转化至关重要 ^{35,36} 。研究报告肿瘤细胞永生化和端粒酶过表达相关 ³⁶ 。
	变异解析	c.-124C>T 变异位于 TERT 基因起始密码子 ATG 上游 124bp 处，该变异使 TERT 基因在启动子区内出现与Ets/TCF转录因子结合的 11bp 核苷酸基序，进一步体外实验研究显示，该变异能够增强 TERT 酶的转录活性 ³⁷ 。 TCGA数据库（cBioPortal）显示，TERT基因在肝癌中的突变比例为1%到57%。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以TERT基因为生物标志物的靶向药。 研究显示，BRAF V600E和TERT启动子区域突变同时存在的乳头状甲状腺癌通常有不良预后 ^{38, 39} 。

可能具有临床意义的生殖系变异			
基因	检测结果	基因型	临床意义
BRCA1	p.Y655Vfs*18	杂合型	BRCA1的遗传性有害突变可增加女性患乳腺癌和卵巢癌的风险，此外，其他肿瘤如胰腺癌、男性乳腺癌和前列腺癌的风险也有所增高。FDA已批准奥拉帕利用于BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异的晚期卵巢癌以及BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异、HER2阴性的转移性乳腺癌患者。FDA已批准RUBRACA（Rucaparib）用于BRCA1/2基因生殖系或者体细胞有害变异的晚期卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者。
TPMT	p.Y240C c.719A>G rs1142345*3C	杂合型	巯基嘌呤甲基转移酶（TPMT）活性降低，导致6-巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、顺铂药物代谢速率减慢，使副作用和毒性风险增强，建议6-巯基嘌呤起始剂量降低30%-70%，硫鸟嘌呤起始剂量降低30-50%，也可根据骨髓抑制程度和疾病指南进行调整，FDA已批准TPMT作为顺铂药物毒副反应的分子标志物。
CYP2C19	p.P227P c.681G>A rs4244285*2	纯合型	细胞色素P450 2C19酶（CYP2C19）活性明显降低，使抗抑郁药物、抗凝血药物代谢速率减慢，例如氯吡格雷，能够显著减少血小板抑制和增强残留血小板聚集，进而增加心血管副反应发生风险，需选择其他抗心血管治疗方案，如无禁忌症，可选普拉格雷、替卡格雷。

附注：

- 1. 生殖系变异是指在血液样本中检测到的具有可遗传性的变异。
- 2. FDA建议在用药前检测这些药物代谢（或耐药）相关基因的变异情况，所检测位点均为指南明确建议检测位点。
- 3. 临床意义中的用药信息来自CPIC（临床药理学实施联盟）指南、药品说明书等权威用药规范。

生殖系变异检测结果详细解读

检测结果	解释说明
BRCA1 p.Y655Vfs*18	基因功能 BRCA1基因编码一种抑癌蛋白，该蛋白负责DNA双链损伤修复⁴⁰。BRCA1/2突变后使得损伤DNA不能被正常修复，从而提高了患乳腺癌和卵巢癌的风险⁴⁰。当参与DNA修复的PARP蛋白被抑制后，肿瘤细胞内DNA双链损伤增加，而BRCA突变的细胞DNA双链损伤修复能力降低，细胞无法正常修复大量损伤的DNA，最终导致细胞凋亡^{41,42}。在普通人群中，女性70岁前患乳腺癌和卵巢癌的风险为7.3%和0.7%，携带BRCA1/2突变的女性70岁以前患乳腺癌和卵巢癌比例为87%和44%（Myriad Genetics数据）。BRCA1和BRCA2突变占遗传性乳腺癌的20%-25%⁴³，占总乳腺癌数的5%-10%⁴⁴。另外，BRCA1和BRCA2突变在卵巢癌中的比例为15%⁴⁵。BRCA1突变也会增加男性前列腺癌和胰腺癌的患病风险^{46,47}。 变异解析 BRCA1第655位编码子酪氨酸变为缬氨酸，且在新阅读框第18位编码子变为终止密码子。预测分析该变异可引起无义介导的mRNA降解，导致蛋白表达缺失。 可能获益治疗药物及证据 一项II期临床试验招募298例携带BRCA生殖系变异的卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌患者，接受奥拉帕利治疗后，总缓解率为26.2%，不同类型肿瘤患者的缓解率分别为：卵巢癌31.1%、乳腺癌12.9%、胰腺癌21.7%、前列腺癌50.0%，且42%的患者疾病稳定时间≥8周⁴⁸；临床II期试验招募137位携带BRCA生殖系变异的乳腺癌患者，服用奥拉帕利后客观有效率为34%，缓解持续时间为7.9个月^{49,50}。BRCA1突变的乳腺癌病人对顺铂更敏感⁵¹。一项开放性临床III期试验，招募431例携带生殖系BRCA突变、HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者，随机2:1分为talazoparib组和化疗组，结果显示talazoparib组的无进展生存期（PFS）优于化疗组，中位PFS分别为8.6个月和5.6个月，客观缓解率分别为50.2%和18.4%（FDA label）。临床II期试验招募的265位铂类药物敏感的复发性卵巢癌患者中BRCA1/2突变的患者136位，随机分为奥拉帕利组和安慰剂组。BRCA1/2突变患者服用奥拉帕利后的无进展生存期为11.2个月，显著高于安慰剂组（4.3个月）⁵²。临床III期试验招募了295名携带BRCA生殖系变异的卵巢癌，输卵管或原发性腹膜癌患者，按2:1随机分成奥拉帕利组（n=196）和安慰剂组（n=99），无进展生存期分别为19.1个月和5.5个月⁵³。两项多中心、单臂、开放临床试验（Study 10（NCT01482715）、ARIEL2 Parts 1和2（NCT01891344）），106例携带BRCA生殖系或者体细胞变异的晚期卵巢癌患者，接受Rucaparib治疗，客观缓解率为54%，其中完全缓解率为9%，部分缓解率为45%；中位缓解持续时间为9.2个月。临床III期招募了553名对铂类药物敏感的复发性卵巢癌患者，其中203名患者携带BRCA生殖系变异（gBRCA），350名患者不携带BRCA生殖系变异（non-gBRCA），两组患者按照2:1比例分为Niraparib治疗组和安慰剂组，Niraparib治疗组和安慰剂组的无进展生存期分别为21.0vs. 5.5个月（gBRCA），12.9vs. 3.8个月（non-gBRCA）⁵⁴。一项随机、双盲III期临床试验ARIEL3（NCT01968213）招募564例已接受二线或者多线化疗的卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者，患者被随机分为安慰剂组（n=189）或者rucaparib组（600mg一天两次）（n=375），通过亚组基因分型分析发现，在BRCA突变的亚组中，与安慰剂组比较，rucaparib组无进展生存期明显改善（16.6 vs. 5.4个月）⁵⁵。一项随机、开放标签的III期临床试验招募302位HER2阴性且携带BRCA生殖系变异的乳腺癌患者，按2:1比例随机分为奥拉帕利组（口服，300 mg，每天两次）和化疗组（卡培他滨/eribulin/长春瑞滨），客观响应率（ORR）分别为59.9%和28.8%，无进展生存期（PFS）分别是7.0个月和4.2个月⁵⁶。
CYP2C19 p.P227P c.681G>A	基因功能 CYP2C19基因编码细胞色素P450家族蛋白成员之一，CYP2C19酶主要在肝脏和小肠中表达⁵⁷。CYP2C19参与10%-15%药物代谢，如抗抑郁药⁵⁸、苯二氮类药物⁵⁹、美芬妥因⁵⁹、质子泵抑制剂⁶⁰、抗血小板药物氯吡格雷。临床证据表明，CYP2C19遗传变异会影响多种药物的代谢^{61,62}。一些CYP2C19抑制剂，如选择性血清再吸收抑制剂（氟西汀、氟伏沙明）、质子泵抑制剂（奥美拉唑、兰索拉唑）与CYP2C19代谢药联用，可能会产生药物相互作用，应尽量避免。 变异解析 CYP2C19第227位编码子脯氨酸突变为脯氨酸。c.681G>A变异，又称为CYP2C19*2，该变异使CYP2C19基因剪切异常，改变mRNA阅读框，导致蛋白截短，功能失活⁶³。CYP2C19*2是最常见的CYP2C19失活变异，在白种人群中该基因变异比例为12%，在非洲裔美国人中变异比例为15%，亚洲人群变异比例为29%到35%⁶¹。 药物代谢影响 临床研究招募接受氯吡格雷治疗的2208位急性心肌梗塞患者，结果发现，携带CYP2C19两个等位基因失活变异（*2, *3, *4, 或者*5）的患者较野生型患者有更高的死亡事件发生率（21.5% vs 13.3%）；有既往经皮冠状动脉介入治疗的1535位患者中，携带两个等位基因CYP2C19失活变异的患者发生心血管疾病风险为野生型患者的3.58倍⁶⁴。
TPMT p.Y240C c.719A>G	基因功能 TPMT基因编码巯基嘌呤甲基转移酶，可催化巯基嘌呤类药物如6-巯基嘌呤（6-MP）、咪唑硫嘌呤及其他芳香族和杂环巯基复合物^{65,66}。6-MP经一系列酶的作用可生成巯基嘌呤核苷酸（6-TGN），6-TGN可影响DNA的复制和RNA的表达。6-MP和6-TGN可被TPMT甲基化形成无活性的物质，抑制嘌呤的从头合成，从而达到抑制肿瘤的效果，同时也是骨髓抑制产生的原因^{67,68}。在随机选择的298位白种人中，TPMT酶活性正常的个体占88.6%，TPMT酶部分失活的个体占11.1%，TPMT酶完全失活的个体占0.3%⁶⁹。携带遗传性TPMT基因缺陷的患者可能对硫鸟嘌呤的骨髓抑制作用异常敏感，用药后更容易引起快速骨髓抑制。另外，TPMT使顺铂-嘌呤毒性复合物失活，导致细胞凋亡能力下降，进而影响顺铂疗效⁷⁰，目前TPMT已被FDA列为顺铂副反应的生物标志物。

生殖系变异检测结果详细解读		
检测结果	解释说明	
	变异解析	TPMT第240位编码子酪氨酸突变为半胱氨酸。Y240C变异是非洲裔美国人和东亚人群中的常见变异，该变异可导致TPMT酶活性降低、酶含量下降 ⁷¹ 。
	药物代谢影响	一项招募104位卵巢癌患者的临床试验研究发现，携带Y240C变异的患者经顺铂为基础的化疗方案治疗，无进展生存期较野生型短（6个月vs. 14个月） ⁷² ，且另外一项研究发现，该变异与顺铂引起的失聪副作用相关 ⁷⁰ 。

FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果

检测基因	诊断意义（2018年NCCN指南）	检测结果
ALK	FDA批准ALK抑制剂克唑替尼、塞瑞替尼和阿来替尼用于治疗ALK重排阳性的非小细胞肺癌。FDA批准Brigatinib用于克唑替尼毒副作用不耐受或者疾病进展的ALK重排阳性的转移性非小细胞肺癌患者。	未检测到变异
BRAF	FDA 批准BRAF抑制剂维莫非尼和达拉非尼、MEK抑制剂曲美替尼和卡比替尼用于治疗BRAF V600突变的黑色素瘤。FDA批准BRAF抑制剂达拉非尼和MEK抑制剂曲美替尼联合用于BRAF V600E突变的转移性非小细胞肺癌，NCCN指南建议，达拉非尼和曲美替尼联用不耐受的情况下可选择维莫非尼或达拉非尼单药治疗 ^{73, 74, 75, 76} 。	未检测到变异
BRCA1	FDA批准PARP抑制剂奥拉帕利用于BRCA1/2基因生殖系有害突变的卵巢癌患者、BRCA1/2基因生殖系有害突变且HER2阴性的转移性乳腺癌患者。Rucaparib（RUBRACA）用于携带BRCA1/2生殖系或者体细胞有害突变的晚期卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者。	生殖系变异
BRCA2	FDA批准PARP抑制剂奥拉帕利用于BRCA1/2基因生殖系有害突变的卵巢癌患者、BRCA1/2基因生殖系有害突变且HER2阴性的转移性乳腺癌患者。Rucaparib（RUBRACA）用于携带BRCA1/2生殖系或者体细胞有害突变的晚期卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者。	未检测到变异
CD274 (PD-L1)	FDA批准帕博利珠单抗一线用于PD-L1阳性（肿瘤细胞阳性率≥50%）的转移性非小细胞肺癌；或用于含铂药物化疗后疾病进展的、PD-L1阳性（肿瘤细胞阳性率≥1%）转移性非小细胞肺癌。FDA批准帕博利珠单抗二线或多线用于PD-L1阳性（总阳性率≥1%）的复发性局部晚期或转移性胃癌或胃食管结合腺癌的患者。FDA批准帕博利珠单抗用于PD-L1表达阳性（CPS≥1）的化疗后进展、复发或转移的宫颈癌，以及PD-L阳性（CPS≥10）的不适合顺铂类治疗的晚期或转移性尿路上皮癌。	未检测到变异
EGFR	FDA 批准EGFR抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、dacomitinib用于治疗EGFR 19号外显子缺失突变以及L858R突变的非小细胞肺癌，阿法替尼用于携带EGFR非耐药性突变的转移性非小细胞肺癌，奥希替尼用于一线治疗EGFR L858R或19号外显子缺失的非小细胞肺癌患者，T790M突变的非小细胞肺癌患者。	未检测到变异
ERBB2 (HER2)	FDA 批准HER2单抗曲妥珠和帕妥珠、HER2/EGFR抑制剂拉帕替尼和来那替尼、抗体耦联微管抑制剂T-DM1 (Ado-Trastuzumab Emtansine)用于治疗HER2阳性的乳腺癌。FDA批准曲妥珠单抗用于HER2阳性胃癌或胃食管交界腺癌。NCCN指南建议，T-DM1可用于HER2突变的非小细胞肺癌 ⁷⁷ 。	未检测到变异
KIT	FDA批准伊马替尼用于KIT阳性、不可切除或转移的胃肠间质瘤。NCCN指南建议，伊马替尼可用于KIT激活突变的黑色素瘤 ^{78, 79, 80} 。	未检测到变异
KRAS	NCCN指南建议，西妥昔单抗和帕尼单抗用于KRAS野生型的左半结肠癌、直肠癌。肺癌中，KRAS突变与EGFR TKI 原发耐药相关 ⁸¹ 。	未检测到变异
MET	NCCN指南建议，克唑替尼用于MET扩增和第14号外显子跳跃的非小细胞肺癌 ^{82, 83, 84, 85} 。	未检测到变异
NRAS	NCCN指南建议，西妥昔单抗和帕尼单抗用于NRAS野生型的左半结肠癌、直肠癌。	未检测到变异
PDGFRA	NCCN指南建议，伊马替尼可用于PDGFRA突变（D842V除外）的胃肠间质瘤。	未检测到变异
RET	NCCN指南建议，卡博替尼、凡德他尼用于RET重排的非小细胞肺癌 ^{86, 87, 88} 。	未检测到变异
ROS1	FDA批准克唑替尼用于ROS1重排阳性的非小细胞肺癌。NCCN指南建议，克唑替尼（首选）或色瑞替尼 用于ROS1重排的非小细胞肺癌。	未检测到变异

可能获益的治疗方式

FDA/CFDA批准用于肝癌的治疗方式

治疗方式	作用机制	临床实践
	无	

FDA/CFDA批准用于其他肿瘤的治疗方式

治疗方式	作用机制	临床实践
Zejula Niraparib	Niraparib是PARP-1/-2小分子抑制剂。	输卵管癌 复发性上皮卵巢癌 原发性腹膜癌
利普卓Lynparza 奥拉帕利Olaparib	奥拉帕利是PARP-1/-2/-3蛋白的小分子抑制剂。	携带BRCA生殖系有害或疑似有害变异、HER2阴性的转移性乳腺癌 适用于对铂类化疗完全或部分缓解的，复发性上皮性卵巢癌，输卵管或原发性腹膜癌的成年患者的维持治疗；适用于经过三线或更多化疗的、携带生殖系BRCA有害或疑似有害的变异的晚期卵巢癌
Rubraca Rucaparib	Rucaparib是PARP-1/-2/-3的小分子抑制剂。	FDA批准PARP抑制剂 Rucaparib（RUBRACA）用于治疗接受二线或者多线化疗后、携带BRCA1/2基因生殖系或者体细胞有害变异的卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者
Talzenna Talazoparib	Talazoparib是PARP1/2的小分子抑制剂。	携带BRCA生殖系有害或疑似有害变异、HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌

临床意义不明变异

基因名称	参考序列	变异信息	来源样本
KDM5A	NM_001042603	p.K783N	28289S01X1
GRIN2A	NM_000833.3	p.N444S	28289S01X1
NKX2-1	NM_003317.3	p.A303F	28289S01X1
TEK	NM_000459.3	p.G108R	28289S01X1
BRD4	NM_014299.2	p.P48S	28289S01X1

附注:

临床意义不明变异是指现有的研究未能阐述该变异的功能影响或临床意义，在后续的科学 research 发展，可能提供证据说明这类变异的临床意义。

可能获益的临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	相关结论	试验地点
CTR20150056	恶性实体肿瘤	席栗替尼胶囊	进行中 招募中	中国
CTR20140009	实体瘤	重组人源化单克隆抗体h-R3	进行中 招募中	中国
CTR20160175	晚期实体瘤	注射用SHR-1210	进行中 招募中	中国
CTR20160176	晚期实体瘤	重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20150294	实体瘤	Hemay020胶囊	进行中 招募中	中国
CTR20160872	晚期实体肿瘤患者	BGB-A317	进行中 尚未招募	中国
CTR20170224	恶性肿瘤	TQ-B3234胶囊	进行中 招募中	中国
CTR20140906	gBRCA1/2 突变、Her2阴性的晚期转移性乳腺癌	奥拉帕利	进行中 招募完成	中国
CTR20140831	BRCA突变的晚期卵巢癌	奥拉帕利	进行中 招募完成	中国
CTR20130972	恶性肿瘤	琥珀酸易吡替尼胶囊	进行中 招募中	中国
NCT03248843	晚期或转移实体瘤	KN035	进行中，招募中	日本
CTR20150755	晚期或复发性实体瘤	纳武利尤单抗	进行中 尚未招募	中国
CTR20160187	晚期肿瘤	重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液	进行中 招募中	中国
CTR20160904	实体瘤	重组人源化抗表皮生长因子受体单克隆抗体注射液	进行中 招募中	中国
CTR20160982	晚期恶性肿瘤	TQ-B3395胶囊	进行中 招募中	中国
订单编号：	报告日期：		2018/11/10	

可能获益的临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	相关结论	试验地点
CTR20150343	肝癌	LY2157299	进行中 招募完成	中国
CTR20170036	晚期实体瘤	KN035	进行中, 招募中	中国
CTR20160855	晚期实体瘤	重组人血管内皮抑素注射液	进行中 招募中	中国
CTR20140905	gBRCA1/2突变且高危HER2阴性完成辅助（新辅助）治疗的早期原发性乳腺癌	奥拉帕利	进行中 招募中	中国
CTR20150026	BRCA突变的复发性卵巢癌	奥拉帕利	进行中 招募完成	中国
CTR20160381	局部晚期或转移性实体瘤	MPDL3280A 注射液	进行中 招募中	中国
CTR20170045	晚期实体瘤	AL8326片	进行中 尚未招募	中国
CTR20160115	实体瘤	GSK1120212 tablets	进行中 尚未招募	中国
CTR20150301	实体瘤	奥拉帕利	进行中 尚未招募	中国
CTR20160274	晚期或复发性恶性肿瘤	重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液	进行中 招募中	中国
NCT02827968	晚期或转移实体瘤	KN035	进行中, 招募中	美国
CTR20131621	肿瘤	索拉非尼	进行中 招募中	中国
CTR20160248	晚期实体瘤	注射用SHR-1210	进行中 招募中	中国

附注:

以上临床试验信息来自中国药物试验登记与信息公示平台（www.chinadrugtrials.org.cn, 试验编号CTR）和美国卫生部临床试验网（<https://clinicaltrials.gov/>, 试验编号NCT），可在相应网站通过试验编号、基因或药物名称查询，进一步了解该临床试验的设计和招募信息。

检测内容

- 1
- 本产品采用免疫组化（IHC）技术检测PD-L1蛋白的表达水平。
- 2
- 本产品采用基因测序技术检测实体瘤中的以下相关基因的变异：a.与肿瘤免疫治疗药物以及靶向药物相关的基因；b.与放化疗相关基因；c.各瘤种高频变异的重要基因。并可分析肿瘤突变负荷（TMB）。同时覆盖100个微卫星位点，可用于分析微卫星不稳定（MSI）状态。
- 3
- 以GRCh37/hg19为参考序列，变异命名遵照HGVSN命名。检测结果为突变型的基因已在报告中进行了注释，其余未列出来的基因检测结果均为野生型。

免疫治疗相关基因（27基因*）													
ALK	ATM	ATR	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CD274	CHEK2	DNMT3A	EGFR	FANCA	JAK1	JAK2	KRAS
MDM2	MDM4	MLH1	MSH2	MSH6	PALB2	PDCD1LG2	PMS2	POLD1	POLE	PTEN	RAD50	TP53	
靶向治疗相关基因（90基因*）													
ABL1	AKT1	AKT2	ALK	AR	ARAF	ATM	ATR	BCL2L11	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CCND1
CD274	CDK12	CDK4	CDK6	CDKN1B	CDKN2A	CHEK1	CHEK2	DDR2	DNMT3A	EGFR	EPHA2	ERBB2	ERBB3
ERBB4	ERRF1	ESR1	FBXW7	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FLT3	GLI1	GLI2	GLI3	HRAS	IDH2	JAK1
JAK2	KDR	KIT	KRAS	MAP2K1	MAP2K2	MCL1	MDM2	MDM4	MET	MLH1	MRE11A	MSH2	MSH6
MTOR	NF1	NF2	NFKBIA	NKX2-1	NRAS	NTRK1	NTRK2	NTRK3	PALB2	PDCD1LG2	PDGFRA	PDGFRB	PIK3CA
PIK3R1	PIK3R2	PMS2	POLD1	POLE	PTCH1	PTEN	RAD50	RARA	RET	ROS1	RPTOR	SMO	SRC
STK11	TP53	TSC1	TSC2	VEGFA	VHL								
放化疗相关基因（21基因*）													
ARID1A	ATM	ATR	BRCA1	BRCA2	CHEK1	CHEK2	CYP2C19	CYP2D6	DPYD	FANCD2	FANCF	MLH1	MRE11A
PRKDC	RAD50	TOP2A	TPMT	UGT1A1	WEE1	ZNF217							
其他基因（279基因*）													
ABL2	ACVR1B	ACVR2A	ADAM29	ADGRA2	AKT3	AMER1	APC	ARFRP1	ARID1B	ARID2	ASXL1	ATRX	AURKA
AURKB	AXIN1	AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6	BCOR	BCORL1	BCR	BIRC5	BLK
BLM	BMX	BRD4	BTG1	BTB	CARD11	CBFB	CBL	CCND2	CCND3	CCNE1	CD79A	CD79B	CDC73
CDH1	CDK8	CDKN1A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHD2	CHD4	CIC	CRBN	CREBBP	CRKL	CRLF2	CSF1R
CSK	CSNK1A1	CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CXCR4	CYLD	DAXX	DDR1	DICER1	DOT1L	EGF	EMSY
EP300	EPHA3	EPHA5	EPHA7	EPHB1	ERCC1	ERG	ETV1	ETV4	ETV5	ETV6	EZH2	FAM135B	FAM46C
FANCC	FANCE	FANCG	FANCL	FAS	FAT1	FGF10	FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGFR4
FGR	FH	FLCN	FLT1	FLT4	FOXL2	FOXP1	FRS2	FUBP1	FYN	GABRA6	GATA1	GATA2	GATA3
GATA4	GATA6	GID4	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GRIN2A	GRM3	GSK3B	H3F3A	HCK	HGF	HNFI1A
HSD3B1	HSP90AA1	IDH1	IGF1R	IGF2	IKBKE	IKZF1	IL7R	INHBA	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2	ITK
JAK3	JUN	KAT6A	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KEAP1	KEL	KLHL6	KMT2A	KMT2C	KMT2D	LCK	LIMK1
LMO1	LRP1	LRP1B	LYN	LZTR1	MAGI2	MAP2K4	MAP3K1	MAP4K5	MED12	MEF2B	MEN1	MITF	MPL
MS4A1	MST1R	MUTYH	MYB	MYC	MYCL	MYCN	MYD88	NEK11	NFE2L2	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NPM1
NRG1	NRG3	NSD1	NUP93	PAK3	PARK2	PAX5	PBRM1	PDK1	PIK3C2B	PIK3CB	PIK3CD	PIK3CG	PKD2
PLA2G1B	PLCG2	PPP2R1A	PRDM1	PREX2	PRKAR1A	PRKCI	PRKDC	PRSS8	PTK2	PTK6	PTPN11	QKI	RAC1
RAD51	RAF1	RANBP2	RB1	RBM10	RICTOR	RIT1	RNF43	ROCK1	ROCK2	RUNX1	RUNX1T1	RXRA	SDHA
SDHB	SDHC	SDHD	SETD2	SF3B1	SIK1	SLIT2	SMAD2	SMAD3	SMAD4	SMARCA2	SMARCA4	SMARCB1	SNCAIP
SOC1	SOX10	SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SPTA1	SRMS	STAG2	STAT3	STAT4	STK24	SUFU	SYK
TAF1	TBX3	TCF7L2	TEK	TERT	TET2	TGFB1	TGFB2	TIE1	TMPS2	TNFAIP3	TNFRSF14	TNFSF11	TNK2
TOP1	TSHR	TYK2	U2AF1	WEE2	WISP3	WT1	XIAP	XPO1	YES1	ZBTB2	ZNF703	ZNF750	

附注：*某些基因采用了不同分析流程及注释流程

参考文献

- 1 Yearley JH1, Gibson C2, Yu N3, Moon C3, Murphy E3, Juco J3, Lunceford J3, Cheng J3, Chow LQM4, Seiwert TY5, Handa M3, Tomassini JE3, McClanahan T3. PD-L2 Expression in Human Tumors: Relevance to Anti-PD-1 Therapy in Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 15;23(12):3158-3167. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1761. PMID:28619999.
- 2 Kato S1, Goodman A2, Walavalkar V3, Barkauskas DA4, Sharabi A2,5, Kurzrock R2. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23(15):4242-4250. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-3133. PMID:28351930.
- 3 Borghaei H1, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. DOI:10.1056/NEJMoa1507643. PMID:26412456.
- 4 Dong ZY1,2, Zhong WZ1, Zhang XC1, Su J1, Xie Z1, Liu SY1, Tu HY1, Chen HJ1, Sun YL1, Zhou Q1, Yang JJ1, Yang XN1, Lin JX1, Yan HH1, Zhai HH1,2, Yan LX3, Liao RQ1, Wu SP1, Wu YL4,2. Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 15;23(12):3012-3024. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2554. PMID:28039262.
- 5 Herbst RS1, Baas P2, Kim DW3, Felip E4, Pérez-Gracia JL5, Han JY6, Molina J7, Kim JH8, Arvis CD9, Ahn MJ10, Majem M11, Fidler MJ12, de Castro G Jr13, Garrido M14, Lubiniecki GM15, Shentu Y15, Im E15, Dolled-Filhart M15, Garon EB16. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01281-7. PMID:26712084.
- 6 Gainor JF1, Shaw AT2, Sequist LV2, Fu X3, Azzoli CG2, Piotrowska Z2, Huynh TG3, Zhao L3, Fulton L2, Schultz KR2, Howe E2, Farago AF2, Sullivan RJ2, Stone JR3, Digumarthy S4, Moran T5, Hata AN2, Yagi Y3, Yeap BY2, Engelman JA2, Mino-Kenudson M6. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016 Sep 15;22(18):4585-93. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-3101. PMID:27225694.
- 7 Ferdinandos Skoulidis, Matthew David Hellmann, Mark M. Awad, Hira Rizvi, Brett W. Carter, Warren Denning. STK11/LKB1 co-mutations to predict for de novo resistance to PD-1/PD-L1 axis blockade in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 35. DOI:DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9016.
- 8 Shin DS1, Zaretsky JM1, Escuin-Ordinas H1, Garcia-Diaz A1, Hu-Lieskovan S1, Kalbasi A1, Grasso CS1, Hugo W1, Sandoval S1, Torrejon DY1, Palaskas N1, Rodriguez GA1, Parisi G1, Azhdam A1, Chmielowski B1,2, Cherry G1, Seja E1, Berent-Maoz B1, Shintaku IP1, Le DT3, Pardoll DM3, Diaz LA Jr3, Tumeh PC1, Graeber TG1,2, Lo RS1,2, Comin-Anduix B1,2, Ribas A4,2. Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations. *Cancer Discov*. 2017 Feb;7(2):188-201. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-1223. PMID:27903500.
- 9 Zaretsky JM1, Garcia-Diaz A1, Shin DS1, Escuin-Ordinas H1, Hugo W1, Hu-Lieskovan S1, Torrejon DY1, Abril-Rodriguez G1, Sandoval S1, Barthly L1, Saco J1, Homet Moreno B1, Mezzadra R1, Chmielowski B1, Ruchalski K1, Shintaku IP1, Sanchez PJ1, Puig-Saus C1, Cherry G1, Seja E1, Kong X1, Pang J1, Berent-Maoz B1, Comin-Anduix B1, Graeber TG1, Tumeh PC1, Schumacher TN1, Lo RS1, Ribas A1. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2016 Sep 1;375(9):819-29. DOI:10.1056/NEJMoa1604958. PMID:27433843.
- 10 Peng W1, Chen JQ1, Liu C1, Malu S1, Creasy C1, Tetzlaff MT2, Xu C1, McKenzie JA1, Zhang C1, Liang X1, Williams LJ1, Deng W1, Chen G1, Mboufong R1, Lazar AJ3, Torres-Cabala CA3, Cooper ZA4, Chen PL3, Tieu TN5, Spranger S6, Yu X1, Bernatchez C1, Forget MA1, Haymaker C1, Amaria R1, McQuade JL7, Glitza IC1, Cascone T7, Li HS8, Kwong LN9, Heffernan TP5, Hu J10, Bassett RL Jr10, Rosenberg MW11, Woodman SE1, Overwijk WW1, Lizée G1, Roszik J12, Gajewski TF6, Wargo JA4, Gershenwald JE13, Radvanyi L1, Davies MA14, Hwu P14. Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. *Cancer Discov*. 2016 Feb;6(2):202-16. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0283. PMID:26645196.
- 11 Teo M Y, Seier K, Ostrovnya I, et al. DNA damage repair and response (DDR) gene alterations (alt) and response to PD1/PDL1 blockade in platinum-treated metastatic urothelial carcinoma (mUC)[J]. *Journal of Clinical Oncology*. 2017.
- 12 Teo MY1, Seier K1, Ostrovnya I1, Regazzi AM1, Kania BE1, Moran MM1, Cipolla CK1, Bluth MJ1, Chaim J1, Al-Ahmadie H1, Snyder A1, Carlo M1, Solit DB1, Berger MF1, Funt J1, Wolchok JD1, Iyer G1, Bajorin DF1, Callahan MK1, Rosenberg JE1. Alterations in DNA Damage Response and Repair Genes as Potential Marker of Clinical Benefit From PD-1/PD-L1 Blockade in Advanced Urothelial Cancers. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 28;JCO2017757740. DOI:10.1200/JCO.2017.75.7740. PMID:29489427.
- 13 Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., Hassel, J. C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzocha, E., Savage, K. J., Hernberg, M. M., Lebbe, C., Charles, J., Mihalciou, C., Chiarion-Sileni, V., Mauch, C., Cognetti, F., Arance, A., Schmidt, H., Schadendorf, D., Gogas, H., Lundgren-Eriksson, L., Horak, C., Sharkey, B., Waxman, I. M., Atkinson, V. and Ascierto, P. A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1412082. PMID:25399552.
- 14 Rizvi NA1, Mazières J2, Planchard D3, Stinchcombe TE4, Dy GK5, Antonia SJ6, Horn L7, Lena H8, Minenza E9, Mennecier B10, Otterson GA11, Campos LT12, Gandara DR13, Levy BP14, Nair SG15, Zalcman G16, Wolf J17, Souquet PJ18, Baldini E19, Cappuzzo F20, Chouaid C21, Dowlati A22, Sanborn R23, Lopez-Chavez A24, Grohe C25, Huber RM26, Harbison CT27, Baudalet C27, Lestini BJ27, Ramalingam SS28. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):257-65. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70054-9. PMID:25704439.
- 15 Rosenberg JE1, Hoffman-Censits J2, Powles T3, van der Heijden MS4, Balar AV5, Necchi A6, Dawson N7, O'Donnell PH8, Balmanoukian A9, Loriot Y10, Srinivas S11, Retz MM12, Grivas P13, Joseph RW14, Galsky MD15, Fleming MT16, Petrylak DP17, Perez-Gracia JL18, Burris HA19, Castellano D20, Canil C21, Bellmunt J22, Bajorin D23, Nickles D24, Bourgon R24, Frampton GM25, Cui N24, Mariathasan S24, Abidoye O24, Fine GD24, Dreicer R26. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1909-20. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00561-4. PMID:26952546.
- 16 Snyder A1, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, Walsh LA, Postow MA, Wong P, Ho TS, Hollmann TJ, Bruggeman C, Kannan K, Li Y, Elipenahli C, Liu C, Harbison CT, Wang L, Ribas A, Wolchok JD, Chan TA. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2189-99. DOI:10.1056/NEJMoa1406498. PMID:25409260.
- 17 Rizvi NA1, Hellmann MD2, Snyder A3, Kvistborg P4, Makarov V5, Havel JJ5, Lee W6, Yuan J7, Wong P7, Ho TS7, Miller ML8, Rekhtman N9, Moreira AL9, Ibrahim F10, Bruggeman C11, Gasmis B12, Zappasodi R12, Maeda Y12, Sander C8, Garon EB13, Merghoub T14,

参考文献

- Wolchok JD15, Schumacher TN4, Chan TA16. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):124-8. DOI:10.1126/science.aaa1348. PMID:25765070.
- 18 Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., Skora, A. D., Luber, B. S., Azad, N. S., Laheru, D., Biedrzycki, B., Donehower, R. C., Zaheer, A., Fisher, G. A., Crocenzi, T. S., Lee, J. J., Duffy, S. M., Goldberg, R. M., de la Chapelle, A., Koshiji, M., Bhajee, F., Huebner, T., Hruban, R. H., Wood, L. D., Cuka, N., Pardoll, D. M., Papadopoulos, N., Kinzler, K. W., Zhou, S., Cornish, T. C., Taube, J. M., Anders, R. A., Eshleman, J. R., Vogelstein, B. and Diaz, L. A., Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1500596. PMID:26028255.
 - 19 Van Allen EM1, Miao D2, Schilling B3, Shukla SA2, Blank C4, Zimmer L3, Sucker A3, Hillen U3, Geukes Foppen MH4, Goldinger SM5, Utikal J6, Hassel JC7, Weide B8, Kaehler KC9, Loquai C10, Mohr P11, Gutzmer R12, Dummer R5, Gabriel S13, Wu CJ2, Schadendorf D14, Garraway LA15. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 2015 Oct 9;350(6257):207-11. DOI:10.1126/science.aad0095. PMID:26359337.
 - 20 Henn BM1, Botigué LR1, Bustamante CD2, Clark AG3, Gravel S4. Estimating the mutation load in human genomes. *Nat Rev Genet*. 2015 Jun;16(6):333-43. DOI:10.1038/nrg3931. PMID:25963372.
 - 21 Chalmers ZR1, Connelly CF1, Fabrizio D1, Gay L1, Ali SM1, Ennis R1, Schrock A1, Campbell B2, Shlien A2, Chmielecki J1, Huang F3, He Y1, Sun J1, Tabori U2, Kennedy M1, Lieber DS1, Roels S1, White J1, Otto GA1, Ross JS1, Garraway L3,4, Miller VA1, Stephens PJ1, Frampton GM5. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017 Apr 19;9(1):34. DOI:10.1186/s13073-017-0424-2. PMID:28420421.
 - 22 Carbone DP1, Reck M1, Paz-Ares L1, Creelan B1, Horn L1, Steins M1, Felip E1, van den Heuvel MM1, Ciuleanu TE1, Badin F1, Ready N1, Hiltnermann TJN1, Nair S1, Juergens R1, Peters S1, Minenza A1, Wrangle JM1, Rodriguez-Abreu D1, Borghaei H1, Blumenschein GR Jr1, Villaruz LC1, Havel L1, Krejci J1, Corral Jaime J1, Chang H1, Geese WJ1, Bhagavatheeswaran P1, Chen AC1, Socinski MA1; CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2415-2426. DOI:10.1056/NEJMoa1613493. PMID:28636851.
 - 23 Gan C1,2,3, Love C4, Beshay V5, Macrae F6,7, Fox S8, Waring P9, Taylor G10. Applicability of next generation sequencing technology in microsatellite instability testing. *Genes (Basel)*. 2015 Feb 12;6(1):46-59. DOI:10.3390/genes6010046. PMID:25685876.
 - 24 Stadler ZK1, Battaglin F1, Middha S1, Hechtman JF1, Tran C1, Cercak A1, Yaeger R1, Segal NH1, Varghese AM1, Reidy-Lagunes DL1, Kemeny NE1, Salo-Mullen EE1, Ashraf A1, Weiser MR1, Garcia-Aguilar J1, Robson ME1, Offit K1, Arcila ME1, Berger MF1, Shia J1, Solit DB1, Saltz LB2. Reliable Detection of Mismatch Repair Deficiency in Colorectal Cancers Using Mutational Load in Next-Generation Sequencing Panels. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20;34(18):2141-7. DOI:10.1200/JCO.2015.65.1067. PMID:27022117.
 - 25 Nowak JA1, Yurgelun MB2, Bruce JL1, Rojas-Rudilla V1, Hall DL1, Shivdasani P1, Garcia EP1, Agoston AT1, Srivastava A1, Ogino S3, Kuo FC1, Lindeman NI1, Dong F4. Detection of Mismatch Repair Deficiency and Microsatellite Instability in Colorectal Adenocarcinoma by Targeted Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn*. 2017 Jan;19(1):84-91. DOI:10.1016/j.jmoldx.2016.07.010. PMID:27863258.
 - 26 Salipante SJ1, Scroggins SM1, Hampel HL2, Turner EH1, Pritchard CC3. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem*. 2014 Sep;60(9):1192-9. DOI:10.1373/clinchem.2014.223677. PMID:24987110.
 - 27 Roth, A. D., Tejpar, S., Delorenzi, M., Yan, P., Fiocca, R., Klingbiel, D., Dietrich, D., Biesmans, B., Bodoky, G., Barone, C., Aranda, E., Nordlinger, B., Cisar, L., Labianca, R., Cunningham, D., Van Cutsem, E. and Bosman, F. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.23.3452. PMID:20008640.
 - 28 Koopman M1, Kortman GA, Mekenkamp L, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Antonini NF, Punt CJ, van Krieken JH. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Jan 27;100(2):266-73. DOI:10.1038/sj.bjc.6604867. PMID:19165197.
 - 29 Overman MJ1, McDermott R2, Leach JL3, Lonardi S4, Lenz HJ5, Morse MA6, Desai J7, Hill A8, Axelson M9, Moss RA9, Goldberg MV9, Cao ZA9, Ledine JM10, Maglinte GA9, Kopetz S11, André T12. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1182-1191. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30422-9. PMID:28734759.
 - 30 Ribic CM1, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):247-57. DOI:10.1056/NEJMoa022289. PMID:12867608.
 - 31 Sargent DJ1, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26. DOI:10.1200/JCO.2009.27.1825. PMID:20498393.
 - 32 Kim JE1, Hong YS1, Kim HJ2, Kim KP1, Lee JL1, Park SJ1, Lim SB3, Park IJ3, Kim CW3, Yoon YS3, Yu CS3, Kim JC3, Hoon KJ4, Kim TW5. Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S630-7. DOI:10.1245/s10434-015-4807-6. PMID:26271397.
 - 33 Hutchins G1, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1261-70. DOI:10.1200/JCO.2010.30.1366. PMID:21383284.
 - 34 Bertagnolli MM1, Redston M, Compton CC, Niedzwiecki D, Mayer RJ, Goldberg RM, Colacchio TA, Saltz LB, Warren RS. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 10;29(23):3153-62. DOI:10.1200/JCO.2010.33.0092. PMID:21747089.
 - 35 Daniel M1, Peek GW, Tollefsbol TO. Regulation of the human catalytic subunit of telomerase (hTERT). *Gene*. 2012 May 1;498(2):135-46. DOI:10.1016/j.gene.2012.01.095. PMID:22381618.
 - 36 Heidenreich B1, Rachakonda PS1, Hemminki K2, Kumar R3. TERT promoter mutations in cancer development. *Curr Opin Genet Dev*. 2014 Feb;24:30-7. DOI:10.1016/j.gde.2013.11.005. PMID:24657534.
 - 37 Huang FW1, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*. 2013 Feb 22;339(6122):957-9. DOI:10.1126/science.1229259. PMID:23348506.

参考文献

- 38 Liu R1, Bishop J2, Zhu G1, Zhang T1, Ladenson PW1, Xing M1. Mortality Risk Stratification by Combining BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Cancer: Genetic Duet of BRAF and TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer Mortality. *JAMA Oncol*. 2016 Sep 1. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.3288. PMID:27581851.
- 39 Xing M1, Liu R2, Liu X2, Murugan AK2, Zhu G2, Zeiger MA2, Pai S2, Bishop J2. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2718-26. DOI:10.1200/JCO.2014.55.5094. PMID:25024077.
- 40 Friedenson, B. The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers. *BMC Cancer*. 2007. DOI:10.1186/1471-2407-7-152. PMID:17683622.
- 41 Saleh-Gohari, N., Bryant, H. E., Schultz, N., Parker, K. M., Cassel, T. N. and Helleday, T. Spontaneous homologous recombination is induced by collapsed replication forks that are caused by endogenous DNA single-strand breaks. *Mol Cell Biol*. 2005. DOI:10.1128/MCB.25.16.7158-7169.2005. PMID:16055725.
- 42 Rouleau, M., Patel, A., Hendzel, M. J., Kaufmann, S. H. and Poirier, G. G. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2010. DOI:10.1038/nrc2812. PMID:20200537.
- 43 Easton, D. F. How many more breast cancer predisposition genes are there?. *Breast Cancer Res*. 1999. PMID:11250676.
- 44 Campeau, P. M., Foulkes, W. D. and Tischkowitz, M. D. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Hum Genet*. 2008. DOI:10.1007/s00439-008-0529-1. PMID:18575892.
- 45 Pal Tuya T,Permeth-Wey Jenny J,Betts Judith A JA,Krischer Jeffrey P JP,Fiorica James J,Arango Hector H,LaPolla James J,Hoffman Mitchell M,Martino Martin A MA,Wakeley Katie K,Wilbanks George G,Nicosia Santo S,Cantor Alan A,Sutphen Rebecca R. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005 Dec 15. DOI:10.1002/cncr.21536. PMID:16284991.
- 46 Ferrone, C. R., Levine, D. A., Tang, L. H., Allen, P. J., Jarnagin, W., Brennan, M. F., Offit, K. and Robson, M. E. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.18.5546. PMID:19064968.
- 47 Friedenson, B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed*. 2005. PMID:16369438.
- 48 Kaufman, B., Shapira-Frommer, R., Schmutzler, R. K., Audeh, M. W., Friedlander, M., Balmana, J., Mitchell, G., Fried, G., Stemmer, S. M., Hubert, A., Rosengarten, O., Steiner, M., Loman, N., Bowen, K., Fielding, A. and Domchek, S. M. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015. DOI:10.1200/JCO.2014.56.2728. PMID:25366685.
- 49 Kim G1, Ison G2, McKee AE2, Zhang H3, Tang S3, Gwise T3, Sridhara R3, Lee E4, Tzou A4, Philip R4, Chiu HJ2, Ricks TK2, Palmby T2, Russell AM5, Ladouceur G5, Pfuma E6, Li H6, Zhao L6, Liu Q6, Venugopal R2, Ibrahim A2, Pazdur R2. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy in Patients with Deleterious Germline BRCA-Mutated Advanced Ovarian Cancer Treated with Three or More Lines of Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015 Oct 1;21(19):4257-61. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-0887. PMID:26187614.
- 50 Butler T, Maravent S, Boisselle J, Valdes J, Fellner C. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *P T*. 2015 Mar;40(3):191-205. DOI:PMC4357352. PMID:25798040.
- 51 Byrski, T., Dent, R., Blecharz, P., Foszczynska-Kloda, M., Gronwald, J., Huzarski, T., Cybulski, C., Marczyk, E., Chrzan, R., Eisen, A., Lubinski, J. and Narod, S. A. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012. DOI:10.1186/bcr3231. PMID:22817698.
- 52 Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C. L., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safta, T., Matei, D., Fielding, A., Spencer, S., Dougherty, B., Orr, M., Hodgson, D., Barrett, J. C. and Matulonis, U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70228-1. PMID:24882434.
- 53 Pujade-Lauraine E, Ledermann J A, Penson R T, et al. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study[C]//. Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting on Women's Cancer (SGO). March. 2017: 12-15.
- 54 Mirza MR1, Monk BJ1, Herrstedt J1, Oza AM1, Mahner S1, Redondo A1, Fabbro M1, Ledermann JA1, Lorusso D1, Vergote I1, Ben-Baruch NE1, Marth C1, M#dry R1, Christensen RD1, Berek JS1, Dørum A1, Tinker AV1, du Bois A1, González-Martín A1, Follana P1, Benigno B1, Rosenberg P1, Gilbert L1, Rimel BJ1, Buscema J1, Balser JP1, Agarwal S1, Matulonis UA1; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164. DOI:10.1056/NEJMoa1611310. PMID:27717299.
- 55 Coleman RL1, Oza AM2, Lorusso D3, Aghajanian C4, Oaknin A5, Dean A6, Colombo N7, Weberpals J18, Clamp A9, Scambia G10, Leary A11, Holloway RW12, Gancedo MA13, Fong PC14, Goh JC15, O'Malley DM16, Armstrong DK17, Garcia-Donas J18, Swisher EM19, Floquet A20, Konecny GE21, McNeish IA22, Scott CL23, Cameron T24, Maloney L24, Isaacson J24, Goble S24, Grace C24, Harding TC24, Raponi M24, Sun J25, Lin KK24, Giordano H24, Ledermann JA26; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32440-6. PMID:28916367.
- 56 Robson M1, Im SA1, Senkus E1, Xu B1, Domchek SM1, Masuda N1, Delaloge S1, Li W1, Tung N1, Armstrong A1, Wu W1, Goessl C1, Runswick S1, Conte P1. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. DOI:10.1056/NEJMoa1706450. PMID:28578601.
- 57 Klose TS1, Blaisdell JA, Goldstein JA. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol*. 1999;13(6):289-95. PMID:10487415.
- 58 Brøsen K1. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Therapie*. 2004 Jan-Feb;59(1):5-12. PMID:15199661.
- 59 Yasumori T1, Nagata K, Yang SK, Chen LS, Murayama N, Yamazoe Y, Kato R. Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human CYP2C in N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner. *Pharmacogenetics*. 1993 Dec;3(6):291-301. PMID:8148870.
- 60 Li XQ1, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004 Aug;32(8):821-7. PMID:15258107.

参考文献

- 61 Scott SA1, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA, Roden DM, Klein TE, Shuldiner AR; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Aug;90(2):328-32. PMID:21716271.
- 62 Swen JJ1, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 May;89(5):662-73. PMID:21412232.
- 63 de Morais SM1, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem.* 1994 Jun 3;269(22):15419-22. PMID:8195181.
- 64 Simon T1, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009 Jan 22;360(4):363-75. PMID:19106083.
- 65 REMY CN. Metabolism of thiopyrimidines and thiopurines. S-Methylation with S-adenosylmethionine transmethylase and catabolism in mammalian tissues. *J Biol Chem.* 1963 Mar;238:1078-84. PMID:13981612.
- 66 Woodson LC, Weinshilboum RM. Human kidney thiopurine methyltransferase. Purification and biochemical properties. *Biochem Pharmacol.* 1983 Mar 1;32(5):819-26. PMID:6838629.
- 67 Allan PW, Bennett LL Jr. 6-Methylthioguanilic acid, a metabolite of 6-thioguanine. *Biochem Pharmacol.* 1971 Apr;20(4):847-52. PMID:4328325.
- 68 Krynetski E1, Evans WE. Drug methylation in cancer therapy: lessons from the TPMT polymorphism. *Oncogene.* 2003 Oct 20;22(47):7403-13. DOI:10.1038/sj.onc.1206944. PMID:14576848.
- 69 Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet.* 1980 Sep;32(5):651-62. DOI:PMC1686086. PMID:7191632.
- 70 Ross CJ1, Katzov-Eckert H, Dubé MP, Brooks B, Rassekh SR, Barhdadi A, Feroz-Zada Y, Visscher H, Brown AM, Rieder MJ, Rogers PC, Phillips MS, Carleton BC, Hayden MR; CPNDS Consortium. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1345-9. DOI:10.1038/ng.478. PMID:19898482.
- 71 Salavaggione OE1, Wang L, Wiepert M, Yee VC, Weinshilboum RM. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: variant allele functional and comparative genomics. *Pharmacogenet Genomics.* 2005 Nov;15(11):801-15. PMID:16220112.
- 72 Khrunin AV1, Khokhrin DV, Moisseev AA, Gorbunova VA, Limborska SA. Pharmacogenomic assessment of cisplatin-based chemotherapy outcomes in ovarian cancer. *Pharmacogenomics.* 2014 Feb;15(3):329-37. DOI:10.2217/pgs.13.237. PMID:24533712.
- 73 Gautschi Oliver O,Pauli Chantal C,Strobel Klaus K,Hirschmann Astrid A,Printzen Gert G,Aebi Stefan S,Diebold Joachim J. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2012 Oct. PMID:22743296.
- 74 Gautschi O1, Milia J, Cabarro B, Bluthgen MV, Besse B, Smit EF, Wolf J, Peters S, Früh M, Koeberle D, Oulkhovir Y, Schuler M, Curioni-Fontecedro A, Huret B, Kerjovan M, Michels S, Pall G, Rothschild S, Schmid-Bindert G, Scheffler M, Veillon R, Wannesson L, Diebold J, Zalcman G, Filleron T, Mazières J. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol.* 2015 Oct;10(10):1451-7. DOI:10.1097/JTO.0b013e3182629903. PMID:26200454.
- 75 Planchard D1, Kim TM2, Mazieres J3, Quoix E4, Riely G5, Barlesi F6, Souquet PJ7, Smit EF8, Groen HJ9, Kelly RJ10, Cho BC11, Socinski MA12, Pandite L13, Nase C14, Ma B15, D'Amelio A Jr16, Mookerjee B17, Curtis CM Jr18, Johnson BE19. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 May;17(5):642-50. PMID:27080216.
- 76 Planchard D1, Besse B2, Groen HJ3, Souquet PJ4, Quoix E5, Baik CS6, Barlesi F7, Kim TM8, Mazieres J9, Novello S10, Rigas JR11, Upalawanna A12, D'Amelio AM Jr13, Zhang P13, Mookerjee B13, Johnson BE14. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):984-93. PMID:27283860.
- 77 Li B T, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2017. DOI:
- 78 Hodi, F. S., Corless, C. L., Giobbie-Hurder, A., Fletcher, J. A., Zhu, M., Marino-Enriquez, A., Friedlander, P., Gonzalez, R., Weber, J. S., Gajewski, T. F., O'Day, S. J., Kim, K. B., Lawrence, D., Flaherty, K. T., Luke, J. J., Collichio, F. A., Ernstoff, M. S., Heinrich, M. C., Beadling, C., Zukotynski, K. A., Yap, J. T., Van den Abbeele, A. D., Demetri, G. D. and Fisher, D. E. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.47.7836. PMID:23775962.
- 79 Guo, J., Si, L., Kong, Y., Flaherty, K. T., Xu, X., Zhu, Y., Corless, C. L., Li, L., Li, H., Sheng, X., Cui, C., Chi, Z., Li, S., Han, M., Mao, L., Lin, X., Du, N., Zhang, X., Li, J., Wang, B. and Qin, S. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol.* 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.33.9275. PMID:21690468.
- 80 Carvajal RD1, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA.* 2011 Jun 8;305(22):2327-34. DOI:10.1001/jama.2011.746. PMID:21642685.
- 81 Shigematsu, H. and Gazdar, A. F. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer.* 2006. DOI:10.1002/ijc.21496. PMID:16231326.
- 82 Ou, S. H., Kwak, E. L., Siwak-Tapp, C., Dy, J., Bergethon, K., Clark, J. W., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Maki, R. G., Bang, Y. J., Kim, D. W., Christensen, J., Tan, W., Wilner, K. D., Salgia, R. and Iafrate, A. J. 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. *J Thorac Oncol.* 2011. DOI:10.1097/JTO.0b013e31821528d3. PMID:21623265.
- 83 Frampton, G. M., Ali, S. M., Rosenzweig, M., Chmielecki, J., Lu, X., Bauer, T. M., Akimov, M., Bufill, J. A., Lee, C., Jentz, D., Hoover, R., Ou, S. H., Salgia, R., Brennan, T., Chalmers, Z. R., Jaeger, S., Huang, A., Elvin, J. A., Erlich, R., Fichtenholtz, A., Gowen, K. A., Greenbowe, J., Johnson, A., Khaira, D., McMahon, C., Sanford, E. M., Roels, S., White, J., Greshock, J., Schlegel, R., Lipson, D., Yelensky, R., Morosini, D., Ross, J. S., Collisson, E., Peters, M., Stephens, P. J. and Miller, V. A. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* 2015. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0285. PMID:25971938.

参考文献

- 84 Paik Paul K PK,Drilon Alexander A,Fan Pang-Dian PD,Yu Helena H,Rekhtman Natasha N,Ginsberg Michelle S MS,Borsu Laetitia L,Schultz Nikolaus N,Berger Michael F MF,Rudin Charles M CM,Ladanyi Marc M. Response to MET Inhibitors in Patients with Stage IV Lung Adenocarcinomas Harboring MET Mutations Causing Exon 14 Skipping. Cancer discovery. 2015 Aug. PMID:25971939.
- 85 Awad MM1, Oxnard GR2, Jackman DM2, Savukoski DO2, Hall D2, Shivdasani P2, Heng JC2, Dahlberg SE2, Jänne PA2, Verma S2, Christensen J2, Hammerman PS2, Sholl LM2. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J Clin Oncol. 2016 Mar 1;34(7):721-30. PMID:26729443.
- 86 Drilon Alexander A,Wang Lu L,Hasanovic Adnan A,Suehara Yoshiyuki Y,Lipson Doron D,Stephens Phil P,Ross Jeffrey J,Miller Vincent V,Ginsberg Michelle M,Zakowski Maureen F MF,Kris Mark G MG,Ladanyi Marc M,Rizvi Naiyer N. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer discovery. 2013 Jun. PMID:23533264.
- 87 Lee S H, Lee J K, Ahn M J. A phase II study of vandetanib in patients with non-small cell lung cancer harboring RET rearrangement. [J] J Clin Oncol. 2016, 34(suppl): 9013. DOI:10.1093/annonc/mdw559.
- 88 Drilon A E, Sima C S, Somwar R, et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers. [C]ASCO Annual Meeting Proceedings. 2015, 33(15_suppl): 8007.