



基本信息

年龄：44

性别：男

病理诊断：肝内胆管细胞癌，中分化，脉管内癌栓

家族史：无

用药史：无



基因变异	参考序列	临床意义注释	肝内胆管细胞癌中的治疗方式	其他肿瘤中的治疗方式	相关临床试验
ATM G2373*	NM_000051	ATM 基因第 2373 位编码子甘氨酸变为终止密码子	无	奥拉帕尼 (FDA 批准，CFDA 未批准)	有
CDKN2A/B 基因缺失	NM_000077 NM_004936	CDKN2A 基因拷贝数减少 CDKN2B 基因拷贝数减少	无	帕博西林 (FDA 批准，CFDA 未批准)	有
CDH1 基因缺失	NM_004360	CDH1 基因拷贝数减少	无	无	无

附注：报告列出的药物疗效可能在该患者所属肿瘤类型不同临床试验中疗效不同。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。



详细基因变异临床信息解析

基因变异	解释说明
ATM G2373*	ATM 基因编码一种丝/苏氨酸蛋白激酶，在 DNA 双链损伤断裂后被招募并激活。ATM 活化后激活其下游的效应分子，主要是肿瘤抑制因子如 p53，CHK2 和 H2AX 等，启动 DNA 损伤检测，导致细胞周期延迟，DNA 修复或者凋亡。ATM 的缺陷导致双链 DNA 损伤修复机制的障碍，双链 DNA 损伤在细胞中的累积与肿瘤的发生发展相关 ¹ 。ATM 的突变与多种肿瘤相关 ^{2,3} 。ATM 低表达与肿瘤的预后相关，如 ATM 低表达的乳腺癌病人预后较差 ⁴ 。在体外细胞水平，使用 RNAi ⁵ 或者 ATM 抑制剂 ⁶ 抑制 ATM 表达可以增加对放疗和化疗的敏感性 ^{6,7} 。TCGA 数据库（2016，cBioportal）显示，ATM 基因在胆道系统肿瘤中的突变比例为 3%到 9%。G2373*使 ATM 基因第 2373 位编码子甘氨酸变为终止密码子，预测分析该变异会造成无义突变介导的 mRNA 降解，导致蛋白表达缺失。目前还没有 FDA 批准靶向 ATM 的药物。体外研究显示，ATM 敲除的乳腺癌和胃癌细胞对 PARP 抑制剂奥拉帕尼敏感 ^{8,9} 。体内实验表明，奥拉帕尼能够减小 ATM 缺失的异体移植小鼠肿瘤的体积，延长生存期 ¹⁰ 。目前，奥拉帕尼用于 ATM 低表达肿瘤的治疗已进入临床实验（NCT02229656，NCT02264678 和 NCT01063517）。临床 II 期试验结果显示，奥拉帕尼可以显著延长 ATM 低表达胃癌患者的总生存期 ¹¹ 。
CDKN2A/B 基因缺失	CDKN2A 基因编码两种不同且不相关的肿瘤抑制蛋白，p16INK4a 和 p14ARF ^{12,13} 。CDKN2B 基因编码肿瘤抑制蛋白 p15INK4b。p16INK4a 和 p15INK4b 蛋白可以结合并抑制 CDK4 和 CDK6 的表达，从而维持肿瘤抑制因子 Rb 的作用。p16INK4a 和 p15INK4b 缺失或失活可使 CDK4/6-cyclin-Rb 信号通路异常，导致细胞周期调节失控 ^{14,15} 。p14ARF 可部分通过抑制 Mdm2 参与 p53 的稳定和活化，通过抑制 Mdm2 从而调控 p53 介导的细胞周期阻滞和凋亡 ^{16,17} 。TCGA 数据库（2016，cBioportal）显示，CDKN2A 基因在胆道系统肿瘤中的缺失比例为 14%；CDKN2B 基因在胆道系统肿瘤中的缺失比例为 11%。目前没有针对 CDKN2A/B 基因变异的药物。p16INK4a 缺失或失活可能对 CDK4/6 抑制剂敏感，CDK4/6 抑制剂帕博西林已经被 FDA 批准用于 ER 阳性且 HER2 阴性乳腺癌的治疗。在体外细胞和体内小鼠模型中，帕博西林可以选择性抑制 CDKN2A 缺失肿瘤细胞的增殖 ^{18,19,20,21,22,23,24} 。CDKN2A 缺失突变作为帕博西林用于尿道上皮癌的入组条件已经进入临床试验（NCT02334527）。
CDH1 基因缺失	CDH1 基因编码的 E-钙黏素(E-cad)是一种经典的钙黏连蛋白，E-cad 介导细胞与细胞之间的粘附，在维持组织稳定和胚胎发育过程中发挥重要作用 ²⁵ 。文献报道，靶向敲除肝细胞 E-cad 的小鼠更容易发生肝细胞肝癌，与 E-cad 正常细胞膜表达的肝细胞肝癌患者相比，E-cad 非典型性胞质表达患者预后差且生存期短 ²⁶ 。在上皮性肿瘤如结肠癌、胃癌和乳腺癌等的发展过程中，E-cad 缺失或低表达会导致肿瘤细胞间的粘附力下降，肿瘤细胞转移和侵袭能力增强，且与肿瘤的恶性程度相关 ^{27,28,29} 。TCGA 数据库（2016，cBioportal）显示，CDH1 基因在胆道系统肿瘤中的缺失比例不到 1%。目前尚无靶向 CDH1 缺失的药物被批准。



可能获益治疗方式

FDA 批准用于肝内胆管细胞癌的治疗方式		
治疗方式	作用机制	预测相关性
无		

其他治疗方式- FDA 批准用于其他肿瘤			
治疗方式	FDA 批准的肿瘤	作用机制	预测相关性
Lynparza 奥拉帕尼 Olaparib	BRCA1/2 阳性卵巢癌	奥拉帕尼是 PARP1/2/3 蛋白的小分子抑制剂。	临床前和临床数据表明，ATM 低表达肿瘤细胞对 PARP 抑制剂奥拉帕尼敏感。
Ibrance 帕博西林 Palbociclib	乳腺癌	帕博西林是 CDK4/6 抑制剂。	临床前实验证明，帕博西林对 CDKN2A 缺失肿瘤细胞的抑制作用具有选择特异性。

说明：检测到与特定 FDA 批准药物相关的基因变异，但是所列药物在该患者所属肿瘤类型中的疗效有很少或没有相关证据。

相关临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	理论依据	相关结论	试验地点
NCT02229656	头颈部肿瘤（ATM 缺失比例为 60%）	奥拉帕尼	ATM 低表达肿瘤细胞可能对 PARP 抑制剂奥拉帕尼敏感。	招募中	美国
NCT02264678	ATM 缺失非小细胞肺癌	奥拉帕尼	ATM 低表达肿瘤细胞可能对 PARP 抑制剂奥拉帕尼敏感。	招募中	美国
NCT01063517	胃癌	奥拉帕尼+紫杉醇	细胞实验显示，ATM 低表达肿瘤细胞可能对 PARP 抑制剂奥拉帕尼敏感。	临床 II 期试验中，奥拉帕尼可以显著延长 ATM 低表达胃癌患者的总生存期。	韩国
NCT02334527	CDKN2A 缺失的转移尿道上皮癌	帕博西林	临床前数据显示，CDKN2A 突变对帕博西林敏感。	招募中	美国

临床意义不明变异

基因名称	参考序列	变异信息
SPTA1	NM_003126	p.A179G



附录

FDA 批准靶向药的同伴诊断标志物检测结果

检测基因	诊断意义 (NCCN Guidelines 2016)	检测结果
ALK	FDA 批准 ALK 抑制剂克唑替尼用于治疗 ALK 融合阳性的非小细胞肺癌 ^{30,31} 。	野生型
BRAF	FDA 批准 BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼、MEK 抑制剂曲美替尼用于治疗 BRAF V600 突变阳性的黑色素瘤 ^{32,33,34} 。2016 年美国 NCCN 指南建议, BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼可以用于 BRAF V600E 突变的非小细胞肺癌 ³⁵ 。	野生型
EGFR	FDA 批准 EGFR 抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼用于治疗 EGFR 突变的非小细胞肺癌 ^{36,37,38} 。	野生型
KRAS	2016 年 NCCN 指南建议, EGFR 单抗西妥昔单抗和帕尼单抗用于 KRAS 野生型结肠癌 ³⁹ 。FDA 批准 EGFR 抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼用于非小细胞肺癌治疗, KRAS 突变可能对非小细胞肺癌抗 EGFR 治疗耐受 ^{39,40,41,42,43} 。	野生型
NRAS	2016 年美国 NCCN 指南建议, EGFR 单抗西妥昔单抗和帕尼单抗用于 NRAS 野生型结肠癌。	野生型
MET	2016 年美国 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 ^{44,45,46} 。	野生型
ROS1	2016 年美国 NCCN 指南建议, 克唑替尼用于 ROS1 融合的非小细胞肺癌 ⁴⁷ 。	野生型
RET	2016 年美国 NCCN 指南建议, 卡博替尼用于 RET 融合的非小细胞肺癌 ⁴⁸ 。	野生型
ERBB2 (HER2)	FDA 批准 HER2 单抗曲妥珠和帕妥珠、HER2/EGFR 抑制剂拉帕替尼用于治疗 HER2 阳性的乳腺癌 ^{49,50,51} 。2016 年美国 NCCN 指南建议, 曲妥珠单抗和阿法替尼可以用于 HER2 突变的非小细胞肺癌 ^{52,53} 。	野生型
BRCA1	FDA 批准 PARP 抑制剂奥拉帕尼用于生殖系 BRCA1 突变的卵巢癌。	野生型
BRCA2	FDA 批准 PARP 抑制剂奥拉帕尼用于生殖系 BRCA2 突变的卵巢癌。	野生型



附录

该产品被设计用于检测实体肿瘤中的以下信息, a. 已确认的与靶向药物治疗相关的基因变异, 包括已批准的和处于临床试验药物; b. 现有知识体系已明确的驱动肿瘤发生的基因变异。现有检测包括 365 个基因和 25 个基因融合。该检测产品会定期地随着肿瘤相关知识的扩展而不断更新。

突变基因

ABL1	BCL2L2	CDK4	DDR2	FAS	GATA4	INPP4B	MAGI2	NF2	PIK3CG	RBM10	SOX9	TSC2
ABL2	BCL6	CDK6	DICER1	FAT1	GATA6	IRF2	MAP2K1	NFE2L2	PIK3R1	RET	SPEN	TSHR
ACVR1B	BCOR	CDK8	DNMT3A	FBXW7	GID4	IRF4	MAP2K2	NFKBIA	PIK3R2	RICTOR	SPOP	TYK2
ACVR2A	BCORL1	CDKN1A	DOT1L	FGF10	GLI1	IRS2	MAP2K4	NKX2-1	PKD2	RNF43	SPTA1	U2AF1
ADAM29	BIRC5	CDKN1B	EGF	FGF14	GLI2	ITK	MAP3K1	NOTCH1	PLA2G1B	ROCK1	SRC	VEGFA
AKT1	BLK	CDKN2A	EGFR	FGF19	GLI3	JAK1	MAP4K5	NOTCH2	PLCG2	ROCK2	SRMS	VHL
AKT2	BLM	CDKN2B	EP300	FGF23	GNA11	JAK2	MCL1	NOTCH3	PMS2	ROS1	STAG2	WEE1
AKT3	BMX	CDKN2C	EPHA2	FGF3	GNA13	JAK3	MDM2	NPM1	POLD1	RPTOR	STAT3	WEE2
ALK	BRAF	CEBPA	EPHA3	FGF4	GNAQ	JUN	MDM4	NRAS	POLE	RUNX1	STAT4	WISP3
AMER1	BRCA1	CHD2	EPHA5	FGF6	GNAS	KAT6A	MED12	NRG1	PPP2R1A	RUNX1T1	STK11	WT1
APC	BRCA2	CHD4	EPHA7	FGFR1	GPR124	KDM5A	MEF2B	NRG3	PRDM1	RXRA	STK24	XIAP
AR	BRD4	CHEK1	EPHB1	FGFR2	GRIN2A	KDM5C	MEN1	NSD1	PREX2	SDHA	SUFU	XPO1
ARAF	BRIP1	CHEK2	ERBB2	FGFR3	GRM3	KDM6A	MET	NTRK1	PRKAR1A	SDHB	SYK	YES1
ARFRP1	BTG1	CIC	ERBB3	FGFR4	GSK3B	KDR	MITF	NTRK2	PRKCI	SDHC	TAF1	ZBTB2
ARID1A	BTK	CRBN	ERBB4	FGR	H3F3A	KEAP1	MLH1	NTRK3	PRKDC	SDHD	TBX3	ZNF217
ARID1B	C11orf30	CREBBP	ERCC1	FH	HCK	KEL	MPL	NUP93	PRSS8	SETD2	TCF7L2	ZNF703
ARID2	CARD11	CRKL	ERG	FLCN	HGF	KIT	MRE11A	PAK3	PTCH1	SF3B1	TEK	ZNF750
ASXL1	CBFB	CRLF2	ERRFI1	FLT1	HNF1A	KLHL6	MS4A1	PALB2	PTEN	SIK1	TET2	
ATM	CBL	CSF1R	ESR1	FLT3	HRAS	KMT2A	MSH2	PARK2	PTK2	SLIT2	TGFBR1	
ATR	CCND1	CSK	EZH2	FLT4	HSD3B1	KMT2C	MSH6	PAX5	PTK6	SMAD2	TGFBR2	
ATRX	CCND2	CSNK1A1	FAM135B	FOXL2	HSP90AA1	KMT2D	MST1R	PBRM1	PTPN11	SMAD3	TIE1	
AURKA	CCND3	CTCF	FAM46C	FOXP1	IDH1	KRAS	MTOR	PDCD1LG2	QKI	SMAD4	TNFAIP3	
AURKB	CCNE1	CTNNA1	FANCA	FRS2	IDH2	LCK	MUTYH	PDGFRA	RAC1	SMARCA4	TNFRSF14	
AXIN1	CD274	CTNNB1	FANCC	FUBP1	IGF1R	LIMK1	MYC	PDGFRB	RAD50	SMARCB1	TNFSF11	
AXL	CD79A	CUL3	FANCD2	FYN	IGF2	LMO1	MYCL	PKD1	RAD51	SMO	TNK2	
BAP1	CD79B	CXCR4	FANCE	GABRA6	IKBKE	LRP1	MYCN	PIK3C2B	RAF1	SNCAIP	TOP1	
BARD1	CDC73	CYLD	FANCF	GATA1	IKZF1	LRP1B	MYD88	PIK3CA	RANBP2	SOCS1	TOP2A	
BCL2	CDH1	DAXX	FANCG	GATA2	IL7R	LYN	NEK11	PIK3CB	RARA	SOX10	TP53	
BCL2L1	CDK12	DDR1	FANCL	GATA3	INHBA	LZTR1	NF1	PIK3CD	RB1	SOX2	TSC1	

融合基因

ALK	BCR	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	ETV1	ETV4	ETV5	ETV6	FGFR1	FGFR2	FGFR3
MYB	NOTCH2	NTRK1	NTRK2	PDGFRA	RAF1	RARA	RET	ROS1	TMPRSS2	MET	DDR2	

参考文献

1. Martin, M. et al. Breaks invisible to the DNA damage response machinery accumulate in ATM-deficient cells. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009. DOI:10.1002/gcc.20679. PMID:19455703.
2. Chen, J. et al. Ataxia telangiectasia-related protein is involved in the phosphorylation of BRCA1 following deoxyribonucleic acid damage. *Cancer Res*. 2000. PMID:11016625.
3. Friedenson, B. et al. 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.
4. Knappskog, S. et al. Low expression levels of ATM may substitute for CHEK2 /TP53 mutations predicting resistance towards anthracycline and mitomycin chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012. DOI:10.1186/bcr3147. PMID:22420423.
5. Chuah, T. et al. Approaches to sensitizing glioblastoma to radiotherapy: use of lentiviral vectors. *Int J Oncol*. 2012. DOI:10.3892/ijo.2012.1409. PMID:22447336.
6. Nadkarni, A. et al. ATM inhibitor KU-55933 increases the TMZ responsiveness of only inherently TMZ sensitive GBM cells. *J Neurooncol*. 2012. DOI:10.1007/s11060-012-0979-0. PMID:23054561.
7. Ahmed, K. et al. ATM-NF-kappaB connection as a target for tumor radiosensitization. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007. PMID:17979628.
8. Gilardini Montani, M. et al. ATM-depletion in breast cancer cells confers sensitivity to PARP inhibition. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013. DOI:10.1186/1756-9966-32-95. PMID:24252502.
9. Kubota, E. et al. Low ATM protein expression and depletion of p53 correlates with olaparib sensitivity in gastric cancer cell lines. *Cell Cycle*. 2014. DOI:10.4161/cc.29212. PMID:24841718.
10. Williamson, C. et al. ATM deficiency sensitizes mantle cell lymphoma cells to poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitors. *Mol Cancer Ther*. 2010. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-09-0872. PMID:20124459.
11. Bang, Y. et al. Randomized, Double-Blind Phase II Trial With Prospective Classification by ATM Protein Level to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Olaparib Plus Paclitaxel in Patients With Recurrent or Metastatic Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2015. DOI:10.1200/JCO.2014.60.0320. PMID:26282658.
12. Quelle, D. et al. Alternative reading frames of the INK4a tumor suppressor gene encode two unrelated proteins capable of inducing cell cycle arrest. *Cell*. 1995. PMID:8521522.
13. Sharpless, N. et al. INK4a/ARF: a multifunctional tumor suppressor locus. *Mutat Res*. 2005. DOI:10.1016/j.mrfmmm.2004.08.021. PMID:15878778.
14. Gazzeri, S. et al. Mechanisms of p16INK4A inactivation in non small-cell lung cancers. *Oncogene*. 1998. DOI:10.1038/sj.onc.1201559. PMID:9484839.
15. Roussel, M. et al. The INK4 family of cell cycle inhibitors in cancer. *Oncogene*. 1999. DOI:10.1038/sj.onc.1202998. PMID:10498883.
16. Sherr, C. et al. p53-Dependent and -independent functions of the Arf tumor suppressor. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2005. DOI:10.1101/sqb.2005.70.004. PMID:16869746.
17. Ozenne, P. et al. The ARF tumor suppressor: structure, functions and status in cancer. *Int J Cancer*. 2010. DOI:10.1002/ijc.25511. PMID:20549699.
18. Logan, J. et al. PD-0332991, a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6, demonstrates inhibition of proliferation in renal cell carcinoma at nanomolar concentrations and molecular markers predict for sensitivity. *Anticancer Res*. 2013. PMID:23898052.
19. Young, R. et al. Loss of CDKN2A expression is a frequent event in primary invasive melanoma and correlates with sensitivity to the CDK4/6 inhibitor PD0332991 in melanoma cell lines. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014. DOI:10.1111/pcmr.12228. PMID:24495407.
20. Konecny, G. et al. Expression of p16 and retinoblastoma determines response to CDK4/6 inhibition in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2011. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-2307. PMID:21278246.
21. Finn, R. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res*. 2009. DOI:10.1186/bcr2419. PMID:19874578.
22. Huillard, E. et al. Cooperative interactions of BRAFV600E kinase and CDKN2A locus deficiency in pediatric malignant astrocytoma as a basis for rational therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012. DOI:10.1073/pnas.1117255109. PMID:22586120.
23. Cen, L. et al. p16-Cdk4-Rb axis controls sensitivity to a cyclin-dependent kinase inhibitor PD0332991 in glioblastoma xenograft cells. *Neuro Oncol*. 2012. DOI:10.1093/neuonc/nos114. PMID:22711607.
24. Wiedemeyer, W. et al. Pattern of retinoblastoma pathway inactivation dictates response to CDK4/6 inhibition in GBM. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. DOI:10.1073/pnas.1001613107. PMID:20534551.
25. Nelson W James WJ, et al. Roles of cadherins and catenins in cell-cell adhesion and epithelial cell polarity. *Progress in molecular biology and translational science*. 2013. PMID:23481188.
26. Schneider Marlon R MR, et al. Evidence for a role of E-cadherin in suppressing liver carcinogenesis in mice and men. *Carcinogenesis*. 2014.

- PMID:24840851.
27. Todosi Ana-Maria AM, et al.Colon cancer at the molecular level--usefulness of epithelial-mesenchymal transition analysis.Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași. 2012. PMID:23700897.
28. Figueiredo Joana J, et al.The importance of E-cadherin binding partners to evaluate the pathogenicity of E-cadherin missense mutations associated to HDGC.European journal of human genetics : EJHG. 2013. PMID:22850631.
29. Berx G G, et al.E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers.The EMBO journal. 1995. PMID:8557030.
30. Kwak, E. et al.Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1006448. PMID:20979469.
31. Shaw, A. et al.Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol. 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.22.6993. PMID:19667264.
32. Sosman, J. et al.Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1112302. PMID:22356324.
33. Hauschild, A. et al.Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60868-X. PMID:22735384.
34. Flaherty, K. et al.Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1210093. PMID:23020132.
35. Gautschi Oliver O, et al.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. PMID:22743296.
36. Cappuzzo, F. et al.Clinical experience with gefitinib: an update. Crit Rev Oncol Hematol. 2006. DOI:10.1016/j.critrevonc.2005.08.008. PMID:16531062.
37. Paez, J. et al.EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004. DOI:10.1126/science.1099314. PMID:15118125.
38. Yasuda, H. et al.EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. Lancet Oncol. 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70129-2. PMID:21764376.
39. Shigematsu, H. et al.Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. Int J Cancer. 2006. DOI:10.1002/ijc.21496. PMID:16231326.
40. Eberhard, D. et al.Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. J Clin Oncol. 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.02.857. PMID:16043828.
41. Miller, V. et al.Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. J Clin Oncol. 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.13.0062. PMID:18349398.
42. Roberts, P. et al.KRAS mutation: should we test for it, and does it matter?. J Clin Oncol. 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.0454. PMID:23401440.
43. Tsao, M. et al.Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007. DOI:10.1200/JCO.2007.12.6953. PMID:18024870.
44. Ou, S. et al.Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. J Thorac Oncol. 2011. DOI:10.1097/JTO.0b013e31821528d3. PMID:21623265.
45. Frampton, G. et al.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.
46. Paik Paul K PK, et al.Response to MET Inhibitors in Patients with Stage IV Lung Adenocarcinomas Harboring MET Mutations Causing Exon 14 Skipping.Cancer discovery. 2015. PMID:25971939.
47. Shaw, A. et al.Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1406766. PMID:25264305.
48. Drilon Alexander A, et al.Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas.Cancer discovery. 2013. PMID:23533264.
49. Romond, E. et al.Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005. DOI:10.1056/NEJMoa052122. PMID:16236738.
50. Schneeweiss, A. et al.Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann

- Oncol. 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt182. PMID:23704196.
51. Geyer, C. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006. DOI:10.1056/NEJMoa064320. PMID:17192538.
52. Cappuzzo, F. et al. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006. DOI:10.1056/NEJMc060020. PMID:16775247.
53. Mazieres, J. et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol. 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.45.6095. PMID:23610105.

