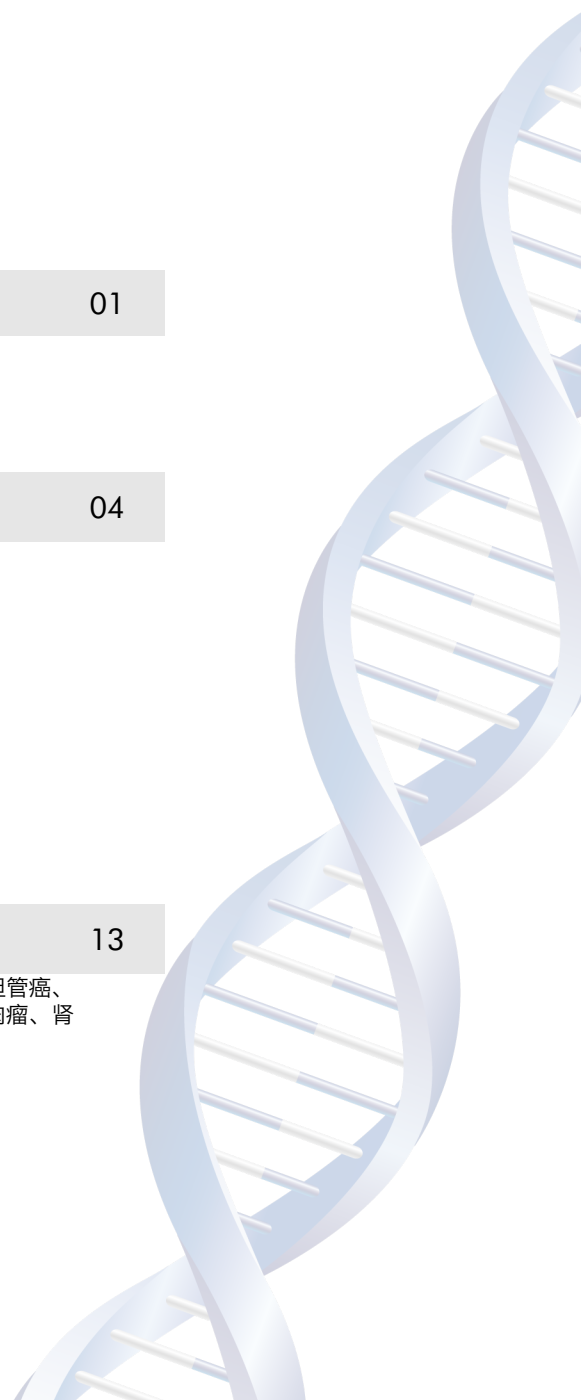


目录

Content

Part-1	基因检测分析报告	01
	· 受检者信息 · 受检者突变负荷分析结果 · 微卫星检测结果 · 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 · FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果 · 可能获益的治疗方式 · 临床意义不明变异 · 可能获益的临床试验 · 检测基因列表 · 产品声明 · 参考文献	
Part-2	检测结果准确性保障	01
	· 严格的质控 · 完善的数据库 · 权威的资质	
	常见用药靶点信号通路	04
	· EGFR/RAS/BRAF信号通路 · RTK-RAS信号通路 · PI3K/AKT/mTOR信号通路 · 细胞周期调控信号通路 · PARP信号通路 · PD-1/PD-L1免疫治疗相关信号通路 · DNA错配修复信号通路 · 表观遗传学信号通路	
	可用药变异基因图谱	13
	肺癌、肝癌、结直肠癌、三阴性乳腺癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、前列腺癌、膀胱癌、头颈部肿瘤、食管癌、黑色素瘤、骨肉瘤、肾癌、卵巢癌、鼻咽癌、宫颈癌	



Part-1

基因检测分析报告

P01 受检者信息

P01 受检者突变负荷分析结果

P01 微卫星检测结果

P01 可能具有临床意义的体细胞变异

P07 可能具有临床意义的生殖系变异

P09 FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果

P10 可能获益的治疗方式

P11 临床意义不明变异

P12 可能获益的临床试验

P13 检测基因列表

P14 产品声明

P15 参考文献



样本信息

样本编号		取样部位	肝	样本类型	石蜡切片（白片）
取样方法	手术	肿瘤细胞含量	60.0%	采样日期	2017-06-19
肿瘤类型	肝内胆管癌	送检日期	2017-06-23		
病理诊断	肝内胆管细胞癌				

附注：

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。

受检者突变负荷分析

突变负荷(Muts/Mb)	在肝内胆管癌患者中的排序
1.61	低于90.4%的肝内胆管癌患者

附注：

- 突变负荷（Tumor mutation burden, TMB）指患者迈路明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。
- 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：

- MSI-H: 高度微卫星不稳定（microsatellite instability-high）；MSI-L: 低度微卫星不稳定（microsatellite instability-low）；MSS: 微卫星稳定（microsatellite stable）。
- 微卫星评级标准 MSI-H: MSI-Score $\geq$ 0.4; MSI-L: 0.2<MSI-Score<0.4; MSS: MSI-Score<0.2。

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	在肝内胆管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
LYN	拷贝数增加	7	无	无	无
PREX2	拷贝数增加	9	无	无	无
FAM135B	拷贝数增加	8	无	无	无

订单编号：

报告日期：2017/07/03

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	在肝内胆管癌中可 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
PRKDC	拷贝数增加	7	无	无	无
MYC	拷贝数增加	8	无	无	无
PTK2	拷贝数增加	8	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。

受检者突变负荷详细解读

检测结果	解释说明
背景介绍	《科学》杂志将癌症免疫疗法评为“2013年度十大科学突破”之一。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, 派姆单抗), Opdivo (Nivolumab, 纳武单抗), 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^{1,2,3}。
相关药物	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; FDA批准Nivolumab用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌和经典霍奇金淋巴瘤; FDA批准Pembrolizumab用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、经典霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌和尿路上皮癌以及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。
1.61 Muts/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^{4,5,6,7,8,9}。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^{4,5,6,7}。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⁴。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%⁵。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%⁶。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³。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	Figure 1: Clinical studies of Atezolizumab. Left: Box plot of mutation load per megabase for all clusters, comparing stable/progressive disease (red) and complete/partial response (blue). Right: Two Kaplan-Meier survival curves. Cohort 2 (Platinum-treated mUC) shows OS Probability (%) vs Days (0-600) for Q4 (blue) and Q1 (red) groups. Cohort 1 (First-line cisplatin-ineligible mUC) shows OS Probability (%) vs Days (0-600) for Q4 (blue) and Q1 (red) groups. Both cohorts show significantly better survival for the Q4 group ($P = .0012^*$ and $P = .0079^*$ respectively).
	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)。在CheckMate 026比较在IV期或复发性非小细胞肺癌患者和$\geq 1\%$PD-L1肿瘤表达的患者中NIVO单药治疗与铂双化疗的随机试验中, NIVO与$\geq 5\%$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, NIVO在高TMB患者中比铂联合方案改善了ORR和PFS。在高TMB患者中, PFS改善 (中位PFS为9.7对5.8个月; HR为0.62; 95%, CI 0.38-1.00), NIVO与化疗相比较, 有效率较高 (46.8% vs 28.3%) (AACR, CheckMate 026)。

微卫星检测结果详细解读

检测结果	解释说明
MSS	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^{10, 11, 12, 13}。PETACC-3试验显示, 肠癌MSI-H在stage II比stage III中更常见(22% vs. 12%)¹⁴。Stage IV 结直肠肿瘤中MSI-H的比例约为3.5%¹⁵。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Pembrolizumab用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌和经典霍奇金淋巴瘤, 批准Nivolumab用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、经典霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌和尿路上皮癌。FDA已加速批准了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。NCCN建议nivolumab和 pembrolizumab可用于dMMR或MSI-H结直肠癌二线治疗。
	临床研究 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]⁶。II期临床试验 (NCT02060188) Nivolumab单药或联合ipilimumab治疗转移性结直肠癌患者, dMMR患者nivolumab单药治疗的中位无进展生存期 (mPFS) 为5.3个月; dMMR患者nivolumab联合ipilimumab治疗组的mPFS未达到; pMMR组的mPFS为1.4个月 (J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3501))。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¹⁶。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^{16, 17, 18}。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结直肠癌患者辅助治疗是否获益/有害的预测因素^{19, 20}。

体细胞变异检测结果详细解读

基因变异	解释说明	
LYN 拷贝数增加	基因功能	LYN编码非受体酪氨酸蛋白激酶Src家族的成员之一，是PI3K和MAPK信号通路上游重要的调控因子。LYN主要在造血细胞、神经组织、肝脏和脂肪组织中表达，在调控先天免疫和适应性免疫应答、造血作用、对生长因子和细胞因子应答、整合素信号转导甚至DNA损伤和遗传毒性药物应答等方面发挥重要作用。LYN在前列腺癌 ²¹ 、头颈癌 ²² 、乳腺癌 ²³ 、肉瘤 ²⁴ 、粒细胞性白血病 ²⁵ 、胶质母细胞瘤 ²⁶ 、结直肠癌 ²⁷ 等中异常活化，提示可作为潜在的靶向治疗位点。
	变异解析	LYN基因拷贝数增加。体外研究发现，LYN在乳腺癌细胞系中高表达，siRNA敲除LYN可以抑制细胞的迁移和侵袭，但不抑制细胞增殖 ²⁸ 。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以LYN基因为生物标志物的靶向药物。细胞实验表明，研究发现达沙替尼可以抑制LYN扩增乳腺癌细胞的侵袭 ²⁸ 。
PREX2 拷贝数增加	基因功能	PREX2基因编码磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸盐依赖的Rac 交换因子2，是一种磷酸酶，能够与PTEN蛋白相互作用 ^{29,30} 。PREX2既可以激活GTP酶RAC1，介导肿瘤细胞浸润，也可以结合并抑制PTEN，通过PI3K信号通路调节胰岛素信号以及葡萄糖内稳态 ^{31,32} 。同时PTEN通过抑制PREX2对RAC1的激活从而抑制细胞迁移和浸润，PREX2在癌症中经常发生突变，这些突变通常能够逃逸PTEN对其活性的抑制，却保留了PREX2对PTEN磷酸酶活性的抑制功能 ³¹ 。
	变异解析	PREX2基因拷贝数增加。在肝细胞肝癌细胞系中研究显示，PREX2的mRNA和蛋白水平上调，且PREX2过表达促进肝癌细胞系的增殖和迁移，且进一步研究发现，PREX2过表达能够抑制PTEN的活性，导致AKT激酶活性增强 ³³ 。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以PREX2基因为生物标志物的靶向药物。
FAM135B 拷贝数增加	基因功能	FAM135B 基因编码序列相似性家族135成员B（family with sequence similarity 135 member B）蛋白。在6.8%的食管鳞癌（ESCC）中检测到FAM135B基因突变。FAM135B基因被认为是一种新的癌基因，能够促进ESCC细胞的发展 ³⁴ 。
	变异解析	FAM135B基因拷贝数增加。FAM135B基因在食管鳞癌细胞系中高表达，降低FAM135B表达能够降低肿瘤细胞生长、群落形成、迁移以及侵袭等恶性表型 ³⁴ 。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以FAM135B基因为生物标志物的靶向药物。
PRKDC 拷贝数增加	基因功能	PRKDC基因编码DNA-PK的催化亚基，与Ku p70-p86（XRCC6-XRCC5）形成异源二聚体，也被称为DNA-PKcs，其在DNA双链断裂修复（非同源末端连接）和维持端粒酶稳定性中发挥重要作用 ^{35,36,37} 。DNA依赖性蛋白激酶DNA-PK是一种核蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶，可感知DNA损伤。DNA损伤发生后，ATM/ATR磷酸化激活DNA-PK，而DNA-PK结合至DNA上发挥催化功能。DNA-PK可修复包括c-Abl、组蛋白H1、c-jun、TP53和c-MYC等多个重要基因。
	变异解析	PRKDC基因拷贝数增加。PRKDC（DNA-PKcs）过表达与肿瘤转移相关，预后更差 ^{38,39} 。PRKDC（DNA-PKcs）通过刺激血管生成、迁移和入侵，参与黑色素瘤的原发性肿瘤的发生和转移 ³⁸ 。TCGA数据库（2017年，cBioPortal）显示，PRKDC基因在肝胆管癌中的突变比例为2.5%。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以PRKDC基因为生物标志物的靶向药物。与野生型相比，PRKDC（DNA-PKcs）过表达的食管癌患者对化疗敏感性更高 ⁴⁰ 。PRKDC抑制剂NU7441增强乳腺癌细胞对放疗和阿霉素化疗的敏感性 ⁴¹ 。
MYC 拷贝数增加	基因功能	MYC基因编码一个核磷蛋白转录因子，是原癌基因。MYC蛋白参与了多个细胞过程，如细胞周期、增殖、代谢、粘附、分化和凋亡 ⁴² 。
	变异解析	MYC基因拷贝数增加。在乳腺癌中，MYC扩增与肿瘤复发和死亡风险呈正相关 ^{43,44} 。在原发乳腺癌中，MYC扩增与HER2扩增呈负相关，且多因素分析显示，MYC扩增是无复发生存期和总生存期降低的预后因子，且与肿瘤大小、淋巴结、激素状态相关 ⁴⁵ 。MYC扩增的小细胞肺癌患者，其生存期显著低于MYC未扩增患者（4.67周 vs 26.15周），提示MYC扩增与预后差相关 ^{46,47} 。

体细胞变异检测结果详细解读		
基因变异	解释说明	
PTK2 拷贝数增加	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以MYC基因为生物标志物的靶向药物。 临床前数据表明，MYC过表达细胞对Aurora-B激酶抑制剂VX-680选择性敏感 ⁴⁸ 。含有BRDs结构域的BET蛋白是MYC的调控因子，在依赖MYC生长的血液肿瘤细胞中，使用BET抑制剂JQ1可以显著抑制MYC转录和细胞的生长 ⁴⁹ 。在MYC高表达的三阴性乳腺癌小鼠荷瘤模型中，使用CDK抑制剂Dinaciclib可以有效抑制肿瘤大小 ^{50,51} 。
	基因功能	PTK2基因编码粘着斑激酶，是一种非受体酪氨酸蛋白激酶，主要存在于粘着斑中。当整合素、生长因子或神经肽等与细胞外基质在粘着斑结合而引起胞内信号级联反应时，PTK2首先被磷酸化而激活，因此在细胞迁移和运动中发挥关键作用，此外，PTK2在细胞血管生成、淋巴管生成、癌症干细胞、肿瘤微环境和上皮至间质转变（EMT）中也起重要作用。
	变异解析	PTK2基因拷贝数增加。在原发性肝细胞癌 ⁵² 、转移性结直肠癌 ⁵³ 、前列腺癌 ⁵⁴ 等多种肿瘤中存在PTK2基因扩增。在头颈部肿瘤中PTK2基因扩增与较短的无疾病生存期高度相关 ⁵⁵ 。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以PTK2基因为生物标志物的靶向药物。 PTK2基因高表达是局部晚期头颈部肿瘤放疗治疗耐药的生物标志物 ⁵⁵

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
CYP2D6	p.P34S(c.100C>T) rs1065852	纯合型	细胞色素P450 2D6酶（CYP2D6）活性降低，他莫昔芬、吉非替尼是CYP2D6酶的底物，CYP2D6突变或者同时服用CYP2D6抑制剂（抗抑郁药帕罗西汀）能够改变他莫昔芬和吉非替尼的代谢效率、且与毒性风险增加相关 ^{56,57,58} 。
CYP2C19	p.P227P(c.681G>A) rs4244285 *2	杂合型	细胞色素P450 2C19酶（CYP2C19）活性降低，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	
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 ⁵⁹ 。CYP2C19参与10%-15%药物代谢，如抗抑郁药 ⁶⁰ 、苯二氮类药 ⁶¹ 、美芬妥因 ⁶¹ 、质子泵抑制剂 ⁶² 、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 ^{63,64} 。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）、蛋白酶抑制剂（奥美拉唑、兰索拉唑）与CYP2C19代谢药联用，可能会产生药物相互反应，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，也被称为CYP2C19m1，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 ⁶⁵ 。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% ⁶³ 。
	药物代谢影响	临床数据招募接受氯吡格雷治疗的2208位急性脑梗死患者，基因检测发现较野生型患者，携带两个CYP2C19失活变异的等位基因（*2, *3, *4, 或者*5）的患者有更高的毒副反应发生率（21.5% vs 13.3%），有既往经皮冠状动脉介入治疗、携带CYP2C19失活变异的患者，心血管疾病风险为3.58倍 ⁶⁶ 。
CYP2D6 p.P34S(c.100C>T)	基因功能	CYP2D6编码细胞色素P450 2D6酶，是细胞色素P450家族成员之一，是一种单加氧酶，参与多达25%常用处方药的代谢以及胆固醇、类固醇和其他脂类的合成反应 ⁶⁷ 。他莫昔芬、吉非替尼是CYP2D6底物药，文献报道，CYP2D6突变或者同时服用CYP2D6抑制剂（抗抑郁药帕罗西汀）能够影响他莫昔芬和吉非替尼的代谢效率、且与他莫昔芬治疗预后差相关，但是与吉非替尼产生的副作用无关 ^{56,57,58} 。
	变异解析	CYP2D6第34位编码子脯氨酸突变为丝氨酸。在大肠杆菌中表达P34S变异发现，该变异能够破坏CYP2D6蛋白的N-末端脯氨酸腹部的保守结构域，可能影响全酶表达 ⁶⁸ 。
	药物代谢影响	一项回顾性研究通过分析72例他莫昔芬治疗的早期乳腺癌患者发现，携带CYP2D6*10 (c.100C>T)纯合型的患者他莫昔芬血药浓度最低，且在40岁以下的亚组人群中，CYP2D6*10(c.100C>T)纯合型患者疾病进展期和总生存期更短，因此说明CYP2D6*10(c.100C>T)纯合型是服用他莫昔芬的年轻患者的负性预后因子 ⁵⁷ 。一项前瞻性研究通过分析55例接受吉非替尼产生肝毒性副作用的非小细胞肺癌患者发现，在携带CYP2D6 *5或者*10突变的患者中，CYP3A4抑制剂与吉非替尼联用可能导致肝毒性副作用，再者更换为厄洛替尼，则不引起肝毒性 ⁵⁸ 。一项回顾性研究对接受吉非替尼治疗14天后的36例患者进行分析发现，纯合的强代谢型（*1/*1, *1/*2, *2/*2），杂合的强代谢型（*1/*5, *2/*5, *1/*10, *2/*10）和中等代谢型（*5/*10, *10/*10）对吉非替尼的代谢效率分别为1.41:0.86:0.24 (P = 0.030) ⁶⁹ 。

FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果

检测基因	诊断意义（2017年NCCN指南）	检测结果
ALK	FDA 批准ALK抑制剂克唑替尼、色瑞替尼和艾乐替尼用于治疗ALK阳性的非小细胞肺癌。	野生型
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突变阳性的黑色素瘤。NCCN指南建议，BRAF抑制剂维莫非尼、达拉非尼、达拉非尼和MEK抑制剂曲美替尼联用可用于BRAF V600E突变的非小细胞肺癌 ^{70, 71, 72, 73} 。	野生型
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，Rucaparib（RUBRACA）用于BRCA1/2生殖系或者体细胞有害突变的晚期卵巢癌患者。	野生型
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，Rucaparib（RUBRACA）用于BRCA1/2生殖系或者体细胞有害突变的晚期卵巢癌患者。	野生型
CD274 (PD-L1)	FDA批准派姆单抗用于PD-L1阳性或正在接受以及接受过含铂类化疗后疾病进展的转移性非小细胞肺癌。	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 19号外显子缺失突变以及L858R突变的非小细胞肺癌，奥希替尼用于治疗EGFR T790M突变的非小细胞肺癌。	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。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，曲妥珠单抗和阿法替尼可用于HER2突变的非小细胞肺癌 ^{74, 75} 。	野生型
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。	野生型
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。KRAS突变与EGFR TKI 原发耐药相关 ⁷⁶ 。	野生型
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 ^{77, 78, 79, 80} 。	野生型
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。	野生型
PDGFRA	NCCN指南建议，伊马替尼可用于PDGFRA突变的胃肠间质瘤。	野生型
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 ^{81, 82, 83} 。	野生型
ROS1	FDA批准克唑替尼用于ROS1阳性的非小细胞肺癌。	野生型

可能获益的治疗方式

FDA/CFDA批准用于肝内胆管癌的治疗方式

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
------	------	------

无

临床意义不明变异			
基因名称	参考序列	变异信息	来源样本
SOX10	NM_006941	拷贝数增加	8536S01
RUNX1T1	NM_175635	拷贝数增加	8536S01

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，在后续的科学研究发展，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
NCT01676753	晚期乳腺癌	Dinaciclib（周期素依赖激酶抑制剂）与派姆单抗联用	进行中，但并不招募患者	美国

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。

检测基因列表

1. 本产品采用基因测序技术检测实体瘤中的以下信息：a. NCCN指南建议和FDA/CFDA批准用于所有肿瘤的相关基因检测；b.与抗肿瘤药物敏感性相关的基因；c.各瘤种高频变异的重要基因。
2. 本产品共检测381个基因的全部外显子和部分内含子的碱基替换、插入/缺失变异以及拷贝数变异，并可分析26个基因的融合和重排。
3. 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。

突变基因

ABL1	ABL2	ACVR1B	ACVR2A	ADAM29	ADGRA2	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	AMER1	APC	AR	ARAF
ARFRP1	ARID1A	ARID1B	ARID2	ASXL1	ATM	ATR	ATRAX	AURKA	AURKB	AXIN1	AXL	BAP1	BARD1
BCL2	BCL2L1	BCL2L11	BCL2L2	BCL6	BCOR	BCORL1	BCR	BIRC5	BLK	BLM	BMX	BRAF	BRCA1
BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTK	CARD11	CBFB	CBL	CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CD274	CD79A
CD79B	CDC73	CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHD2
CHD4	CHEK1	CHEK2	CIC	CRBN	CREBBP	CRKL	CRLF2	CSF1R	CSK	CSNK1A1	CTCF	CTNNA1	CTNNB1
CUL3	CXCR4	CYLD	CYP2C19	CYP2D6	DAXX	DDR1	DDR2	DICER1	DNMT3A	DOT1L	DPYD	EGF	EGFR
EMSY	EP300	EPHA2	EPHA3	EPHA5	EPHA7	EPHB1	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC1	ERG	ERRFI1	ESR1
ETV1	ETV4	ETV5	ETV6	EZH2	FAM135B	FAM46C	FANCA	FANCC	FANCD2	FANCE	FANCF	FANCG	FANCL
FAS	FAT1	FBXW7	FGF10	FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4
FGR	FH	FLCN	FLT1	FLT3	FLT4	FOXL2	FOXP1	FRS2	FUBP1	FYN	GABRA6	GATA1	GATA2
GATA3	GATA4	GATA6	GID4	GLI1	GLI2	GLI3	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GRIN2A	GRM3	GSK3B
H3F3A	HCK	HGF	HNF1A	HRAS	HSD3B1	HSP90AA1	IDH1	IDH2	IGF1R	IGF2	IKBKE	IKZF1	IL7R
INHBA	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2	ITK	JAK1	JAK2	JAK3	JUN	KAT6A	KDM5A	KDM5C	KDM6A
KDR	KEAP1	KEL	KIT	KLHL6	KMT2A	KMT2C	KMT2D	KRAS	LCK	LIMK1	LMO1	LRP1	LRP1B
LYN	LZTR1	MAGI2	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K1	MAP4K5	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1
MET	MITF	MLH1	MPL	MRE11A	MS4A1	MSH2	MSH6	MST1R	MTOR	MUTYH	MYB	MYC	MYCL
MYCN	MYD88	NEK11	NF1	NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NPM1	NRAS	NRG1
NRG3	NSD1	NTRK1	NTRK2	NTRK3	NUP93	PAK3	PALB2	PARK2	PAX5	PBRM1	PDCD1LG2	PDGFRA	PDGFRB
PDK1	PIK3C2B	PIK3CA	PIK3CB	PIK3CD	PIK3CG	PIK3R1	PIK3R2	PKD2	PLA2G1B	PLCG2	PMS2	POLD1	POLE
PPP2R1A	PRDM1	PREX2	PRKAR1A	PRKCI	PRKDC	PRSS8	PTCH1	PTEN	PTK2	PTK6	PTPN11	QKI	RAC1
RAD50	RAD51	RAF1	RANBP2	RARA	RB1	RBM10	RET	RICTOR	RIT1	RNF43	ROCK1	ROCK2	ROS1
RPTOR	RUNX1	RUNX1T1	RXRA	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2	SF3B1	SIK1	SLIT2	SMAD2	SMAD3
SMAD4	SMARCA2	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SNCAIP	SOC31	SOX10	SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SPTA1	SRC
SRMS	STAG2	STAT3	STAT4	STK11	STK24	SUFU	SYK	TAF1	TBX3	TCF7L2	TEK	TERT	TET2
TGFBF1	TGFBF2	TIE1	TMPRSS2	TNFAIP3	TNFRSF14	TNFSF11	TNK2	TOP1	TOP2A	TP53	TPMT	TSC1	TSC2
TSHR	TYK2	U2AF1	UGT1A1	VEGFA	VHL	WEE1	WEE2	WISP3	WT1	XIAP	XPO1	YES1	ZBTB2
ZNF217	ZNF703	ZNF750											

融合基因

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

产品声明

关于产品

给出标志物的医学意义

本报告主要检测肿瘤诊断、治疗、预后等相关基因的变异情况。报告给出的这些变异信息（和无变异信息）可为临床医生对受检者的治疗提供参考，受检者请在临床医生的指导下阅读本报告。

说明

一个生物标志物变异的发现并不意味着必定会对某一种药物或疗法有效，同样没有检测到生物标志物也不代表一定会对任何药物或疗法都无效。

基因变异和药物排名不分先后顺序

本报告中，任何一个标志物变异和潜在有效或无效药物均不按照先后顺序排名。

不提供证据等级

潜在临床受益或无效药物的证据来源或等级不作评估。

不保证临床受益

本报告不对任何患者承诺或保证会在某一药物治疗中有效，也不承诺在某一药物治疗中无效。

不保证偿付

本检测不承诺或保证，无论公立或私营的医疗服务机构、保险公司或其他第三方付款人会向患者偿还该产品检测费用。

治疗方案由医生决策

本报告提及到的药物可能对某一特定患者并不适用。任何一个或所有潜在有效药物的选取或无效药物的弃选都由医生慎重决定。临床医生在给出推荐治疗方案时，需要综合考虑本检测报告信息和患者其他相关信息。

患者的治疗决策必须基于医生的医学判断，还需要考虑到患者所有可用信息，包括患者病史和家族史、体检、其他的医学检测信息及患者喜好，并遵照医院给出的护理标准。医生的决策不能仅依赖于某一个检测，如此次检测和本报告中给出的信息。本报告基于科研进展得出某些药物更加敏感的结论，将这些药物标为可关注，但临床实践结果尚需研究，本报告不是临床诊断报告，不具备医嘱性质，供医生参考，治疗方案由医生决策。

有些样本或变异特征会降低检测敏感度，包括异质性样本中的亚克隆变异、低样本质量、纯合子丢失小于3个外显子、缺失或插入片段大于40bp以及重复或高同源序列。使用肿瘤组织来源的DNA进行检测时，碰到的此类问题不在报告中体现。

参考文献

- 1 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.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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:PMC4315319 10.1056/NEJMoa1406498.
- 5 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, 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:PMC4993154 10.1126/science.aaa1348.
- 6 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.
- 7 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:PMC5054517 10.1126/science.aad0095.
- 8 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:PMC4959039 10.1038/nrg3931.
- 9 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:PMC5395719 10.1186/s13073-017-0424-2.
- 10 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:PMC4377833 10.3390/genes6010046.
- 11 Stadler ZK1, Battaglin F1, Middha S1, Hechtman JF1, Tran C1, Cercek 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:PMC4962706 10.1200/JCO.2015.65.1067.
- 12 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:PMC5225299 10.1016/j.jmoldx.2016.07.010.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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:PMC2634718 10.1038/sj.bjc.6604867.
- 16 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:PMC3584639 10.1056/NEJMoa022289.
- 17 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:PMC2903323 10.1200/JCO.2009.27.1825.
- 18 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.

参考文献

- 19 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.
- 20 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:PMC3157981 10.1200/JCO.2010.33.0092.
- 21 Zardan A A,Nip K M KM,Thaper D D,Toren P P,Vahid S S,Beraldi E E,Fazli L L,Lamoureux F F,Gust K M KM,Cox M E ME,Bishop J L JL,Zoubeidi A A. Lyn tyrosine kinase regulates androgen receptor expression and activity in castrate-resistant prostate cancer. *Oncogenesis.* 2014.
- 22 Wheeler Sarah E SE,Morariu Elena M EM,Bednash Joseph S JS,Otte Charlton G CG,Seethala Raja R RR,Chiose Simion I SI,Grandis Jennifer R JR. Lyn kinase mediates cell motility and tumor growth in EGFRvIII-expressing head and neck cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2012 May 15.
- 23 Schwarz Luis J LJ,Fox Emily M EM,Balko Justin M JM,Garrett Joan T JT,Kuba María Gabriela MG,Estrada Mónica Valeria MV,González-Angulo Ana María AM,Mills Gordon B GB,Red-Brewer Monica M,Mayer Ingrid A IA,Abramson Vandana V,Rizzo Monica M,Kelley Mark C MC,Meszoely Ingrid M IM,Arteaga Carlos L CL. LYN-activating mutations mediate antiestrogen resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. *The Journal of clinical investigation.* 2014 Dec.
- 24 Guan Hui H,Zhou Zhichao Z,Gallick Gary E GE,Jia Shu-Fang SF,Morales Jaime J,Sood Anil K AK,Corey Seth J SJ,Kleinerman Eugenie S ES. Targeting Lyn inhibits tumor growth and metastasis in Ewing's sarcoma. *Molecular cancer therapeutics.* 2008 Jul.
- 25 Roginskaya V V,Zuo S S,Caudell E E,Nambudiri G G,Kraker A J AJ,Corey S J SJ. Therapeutic targeting of Src-kinase Lyn in myeloid leukemic cell growth. *Leukemia.* 1999 Jun.
- 26 Stettner Michelle R MR,Wang Wenquan W,Nabors L Burton LB,Bharara Suman S,Flynn Daniel C DC,Grammer J Robert JR,Gillespie G Yancey GY,Gladson Candace L CL. Lyn kinase activity is the predominant cellular SRC kinase activity in glioblastoma tumor cells. *Cancer research.* 2005 Jul 1.
- 27 Su N1, Peng L, Xia B, Zhao Y, Xu A, Wang J, Wang X, Jiang B.Lyn is involved in CD24-induced ERK1/2 activation in colorectal cancer.*Mol Cancer*2012 Jun 26;11:43PMC3464950 10.1186/1476-4598-11-43
- 28 Choi YL1, Bocanegra M, Kwon MJ, Shin YK, Nam SJ, Yang JH, Kao J, Godwin AK, Pollack JR.LYN is a mediator of epithelial-mesenchymal transition and a target of dasatinib in breast cancer.*Cancer Res*2010 Mar 15;70(6):2296-306PMC2869247 10.1158/0008-5472.CAN-09-3141
- 29 Fine Barry B,Hodakoski Cindy C,Koujak Susan S,Su Tao T,Saal Lao H LH,Maurer Matthew M,Hopkins Benjamin B,Keniry Megan M,Sulis Maria Luisa ML,Mense Sarah S,Hibshoosh Hanina H,Parsons Ramon R. Activation of the PI3K pathway in cancer through inhibition of PTEN by exchange factor P-REX2a. *Science (New York, N.Y.).* 2009 Sep 4.
- 30 Donald Sarah S,Hill Kirsti K,Lecureuil Charlotte C,Barnouin Romain R,Krugmann Sonja S,John Coadwell W W,Andrews Simon R SR,Walker Simon A SA,Hawkins Phillip T PT,Stephens Len R LR,Welch Heidi C E HC. P-Rex2, a new guanine-nucleotide exchange factor for Rac. *FEBS letters.* 2004 Aug 13.
- 31 Mense Sarah M SM,Barrows Douglas D,Hodakoski Cindy C,Steinbach Nicole N,Schoenfeld David D,Su William W,Hopkins Benjamin D BD,Su Tao T,Fine Barry B,Hibshoosh Hanina H,Parsons Ramon R. PTEN inhibits PREX2-catalyzed activation of RAC1 to restrain tumor cell invasion. *Science signaling.* 2015 Mar 31.
- 32 Hodakoski Cindy C,Hopkins Benjamin D BD,Barrows Douglas D,Mense Sarah M SM,Keniry Megan M,Anderson Karen E KE,Kern Philip A PA,Hawkins Phillip T PT,Stephens Len R LR,Parsons Ramon R. Regulation of PTEN inhibition by the pleckstrin homology domain of P-REX2 during insulin signaling and glucose homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014 Jan 7.
- 33 He Shujie S,Lin Juan J,Yu Shaoping S,Sun Shijie S. Upregulation of PREX2 promotes the proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells via PTEN-AKT signaling. *Oncology letters.* 2016 Mar.
- 34 Song Y1, Li L2, Ou Y3, Gao Z2, Li E4, Li X2, Zhang W5, Wang J6, Xu L7, Zhou Y6, Ma X5, Liu L5, Zhao Z5, Huang X6, Fan J5, Dong L5, Chen G6, Ma L5, Yang J6, Chen L6, He M6, Li M6, Zhuang X6, Huang K6, Qiu K6, Yin G6, Guo G6, Feng Q6, Chen P6, Wu Z8, Wu J9, Ma L5, Zhao J6, Luo L6, Fu M5, Xu B10, Chen B7, Li Y6, Tong T5, Wang M5, Liu Z5, Lin D5, Zhang X6, Yang H6, Wang J6, Zhan Q5. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer. *Nature.* 2014 May 1;509(7498):91-5. DOI:10.1038/nature13176.
- 35 Davis, A. J., Chen, B. P. and Chen, D. J. DNA-PK: a dynamic enzyme in a versatile DSB repair pathway. *DNA Repair (Amst).* 2014. DOI:10.1016/j.dnarep.2014.02.020.
- 36 Allen, C., Kurimasa, A., Brennen, M. A., Chen, D. J. and Nickoloff, J. A. DNA-dependent protein kinase suppresses double-strand break-induced and spontaneous homologous recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002. DOI:10.1073/pnas.052545899.
- 37 Ma, Y., Pannicke, U., Schwarz, K. and Lieber, M. R. Hairpin opening and overhang processing by an Artemis/DNA-dependent protein kinase complex in nonhomologous end joining and V(D)J recombination. *Cell.* 2002.
- 38 Kotula E1, Berthault N, Agrario C, Lienafa MC, Simon A, Dingli F, Loew D, Sibut V, Saule S, Dutreix M. DNA-PKcs plays role in cancer metastasis through regulation of secreted proteins involved in migration and invasion. *Cell Cycle.* 2015;14(12):1961-72. DOI:PMC4614356 10.1080/15384101.2015.1026522.
- 39 Shin K1, Kim KH2, Yoon MS2, Suh DS2, Lee JY3, Kim A4, Eo W5. Expression of Interactive Genes Associated with Apoptosis and Their Prognostic Value for Ovarian Serous Adenocarcinoma. *Adv Clin Exp Med.* 2016 May-Jun;25(3):513-21.
- 40 Noguchi T1, Shibata T, Fumoto S, Uchida Y, Mueller W, Takeno S. DNA-PKcs expression in esophageal cancer as a predictor for chemoradiation therapeutic sensitivity. *Ann Surg Oncol.* 2002 Dec;9(10):1017-22.
- 41 Ciszewski Wojciech M WM,Tavecchio Michele M,Dastych Jarosław J,Curtin Nicola J NJ. DNA-PK inhibition by NU7441 sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation and doxorubicin. *Breast cancer research and treatment.* 2014 Jan.
- 42 Chen, Y. and Olopade, O. I. MYC in breast tumor progression. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008. DOI:10.1586/14737140.8.10.1689.
- 43 Deming S L SL,Nass S J SJ,Dickson R B RB,Trock B J BJ. C-myc amplification in breast cancer: a meta-analysis of its occurrence and prognostic relevance. *British journal of cancer.* 2000 Dec.
- 44 Berns EM1, Foekens JA, van Staveren IL, van Putten WL, de Koning HY, Portengen H, Klijn JG. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment. *Gene.* 1995 Jun 14;159(1):11-8.

参考文献

- 45 Berns E M EM,Klijn J G JG,van Putten W L WL,van Staveren I L IL,Portengen H H,Foekens J A JA. c-myc amplification is a better prognostic factor than HER2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer research*. 1992 Mar 1.
- 46 Alves Rde C1, Meurer RT, Roehve AV. MYC amplification is associated with poor survival in small cell lung cancer: a chromogenic in situ hybridization study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Dec;140(12):2021-5. DOI:10.1007/s00432-014-1769-1.
- 47 Iwakawa R1, Kohno T, Kato M, Shiraishi K, Tsuta K, Noguchi M, Ogawa S, Yokota J. MYC amplification as a prognostic marker of early-stage lung adenocarcinoma identified by whole genome copy number analysis. *Clin Cancer Res*. 2011 Mar 15;17(6):1481-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-2484.
- 48 Yang, D., Liu, H., Goga, A., Kim, S., Yuneva, M. and Bishop, J. M. Therapeutic potential of a synthetic lethal interaction between the MYC proto-oncogene and inhibition of aurora-B kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. DOI:10.1073/pnas.1008366107.
- 49 Kandela, I., Jin, H. Y., Owen, K. and Reproducibility Project: Cancer, Biology. Registered report: BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Elife*. 2015. DOI:10.7554/eLife.07072.
- 50 Horiuchi, D., Kusdra, L., Huskey, N. E., Chandriani, S., Lenburg, M. E., Gonzalez-Angulo, A. M., Creasman, K. J., Bazarov, A. V., Smyth, J. W., Davis, S. E., Yaswen, P., Mills, G. B., Esserman, L. J. and Goga, A. MYC pathway activation in triple-negative breast cancer is synthetic lethal with CDK inhibition. *J Exp Med*. 2012. DOI:10.1084/jem.20111512.
- 51 Dickson, M. A. and Schwartz, G. K. Development of cell-cycle inhibitors for cancer therapy. *Curr Oncol*. 2009.
- 52 Okamoto H1, Yasui K, Zhao C, Arii S, Inazawa J. PTK2 and EIF3S3 genes may be amplification targets at 8q23-q24 and are associated with large hepatocellular carcinomas. *Hepatology*. 2003 Nov;38(5):1242-9. DOI:10.1053/jhep.2003.50457.
- 53 Buffart TE1, Coffa J, Hermesen MA, Carvalho B, van der Sijp JR, Ylstra B, Pals G, Schouten JP, Meijer GA. DNA copy number changes at 8q11-24 in metastasized colorectal cancer. *Cell Oncol*. 2005;27(1):57-65. DOI:PMC4611113.
- 54 Menon R1, Deng M, Rüenauver K, Queisser A, Peifer M, Offermann A, Boehm D, Vogel W, Scheble V, Fend F, Kristiansen G, Wernert N, Oberbeckmann N, Biskup S, Rubin MA, Shaikhibrahim Z, Perner S. Somatic copy number alterations by whole-exome sequencing implicates YWHAZ and PTK2 in castration-resistant prostate cancer. *J Pathol*. 2013 Dec;231(4):505-16. DOI:10.1002/path.4274.
- 55 Skinner HD1, Giri U2, Yang L3, Woo SH3, Story MD4, Pickering CR5, Byers LA2, Williams MD6, El-Naggar A6, Wang J7, Diao L7, Shen L7, Fan YH7, Molkentine DP3, Beadle BM8, Meyn RE3, Myers JN5, Heymach JV2. Proteomic Profiling Identifies PTK2/FAK as a Driver of Radioresistance in HPV-negative Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 Sep 15;22(18):4643-50. DOI:PMC5061056
- 56 Ferraldeschi R1,2, Newman WG3. The Impact of CYP2D6 Genotyping on Tamoxifen Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Apr 15;3(4):1122-1138.
- 57 Lei L1, Wang X2, Wu XD3, Wang Z4, Chen ZH1, Zheng YB1, Wang XJ1. Association of CYP2D6*10 (c.100C>T) polymorphisms with clinical outcome of breast cancer after tamoxifen adjuvant endocrine therapy in Chinese population. *Am J Transl Res*. 2016 Aug 15;8(8):3585-92.
- 58 Takimoto T1, Kijima T, Otani Y, Nonen S, Namba Y, Mori M, Yokota S, Minami S, Komuta K, Uchida J, Imamura F, Furukawa M, Tsuruta N, Fujio Y, Azuma J, Tachibana I, Kumanogoh A. Polymorphisms of CYP2D6 gene and gefitinib-induced hepatotoxicity. *Clin Lung Cancer*. 2013 Sep;14(5):502-7.
- 59 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.
- 60 Brøsen K1. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Therapie*. 2004 Jan-Feb;59(1):5-12.
- 61 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.
- 62 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.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 Wang B1, Yang LP, Zhang XZ, Huang SQ, Bartlam M, Zhou SF. New insights into the structural characteristics and functional relevance of the human cytochrome P450 2D6 enzyme. *Drug Metab Rev*. 2009;41(4):573-643.
- 68 Kim J1, Lim YR, Han S, Han JS, Chun YJ, Yun CH, Lee CH, Kim D. Functional influence of human CYP2D6 allelic variations: P34S, E418K, S486T, and R296C. *Arch Pharm Res*. 2013 Dec;36(12):1500-6.
- 69 Kobayashi H1, Sato K2, Niioka T1, Takeda M2, Okuda Y2, Asano M2, Ito H2, Miura M3. Effects of polymorphisms in CYP2D6 and ABC transporters and side effects induced by gefitinib on the pharmacokinetics of the gefitinib metabolite, O-desmethyl gefitinib. *Med Oncol*. 2016 Jun;33(6):57.
- 70 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.
- 71 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.

参考文献

- 72 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.
- 73 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.
- 74 Cappuzzo, F., Bemis, L. and Varella-Garcia, M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006. DOI:10.1056/NEJMc060020.
- 75 Mazieres, J., Peters, S., Lepage, B., Cortot, A. B., Barlesi, F., Beau-Faller, M., Besse, B., Blons, H., Mansuet-Lupo, A., Urban, T., Moro-Sibilot, D., Dansin, E., Chouaid, C., Wislez, M., Diebold, J., Felip, E., Rouquette, I., Milia, J. D. and Gautschi, O. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol.* 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.45.6095.
- 76 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.
- 77 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.
- 78 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.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 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.