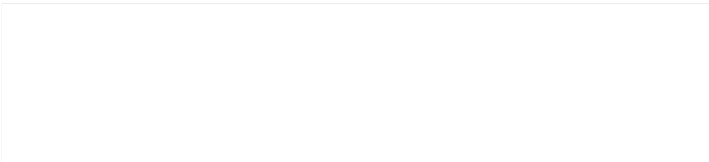


Part-1	基因检测分析报告	01
	· 受检者信息 · 可能具有临床意义的体细胞变异 · 可能具有临床意义的生殖系变异 · FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果 · 可能获益的治疗方式 · 临床意义不明变异 · 可能获益的临床试验 · 检测基因列表 · 产品声明 · 参考文献	
Part-2	检测结果准确性保障	01
	· 严格的质控 · 完善的数据库 · 权威的资质	
	常见用药靶点信号通路	04
	· EGFR/RAS/BRAF信号通路 · RTK-RAS信号通路 · PI3K/AKT/mTOR信号通路 · 细胞周期调控信号通路 · PARP信号通路 · PD-1/PD-L1免疫治疗相关信号通路 · 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 可能具有临床意义的体细胞变异

P04 可能具有临床意义的生殖系变异

P06 FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果

P07 可能获益的治疗方式

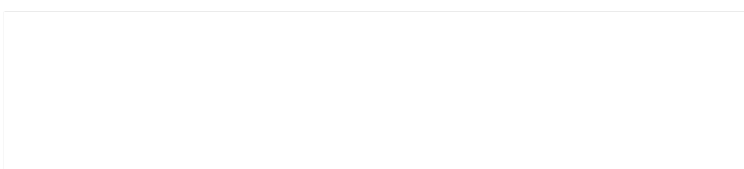
P08 临床意义不明变异

P09 可能获益的临床试验

P10 检测基因列表

P11 产品声明

P12 参考文献



受检者信息

：

以上受检者信息和样本信息均为患者送检时提供的信息，本公司不对这些内容进行判断或解读。

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	在混合性肝细胞和胆管 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
CCND1	拷贝数增加	39	无	依维莫司 (FDA已批准,CFDA已批准) 坦罗莫司 (FDA已批准,CFDA未批准)	有
PIK3R1	p.L424*	21.50%	无	依维莫司 (FDA已批准,CFDA已批准) 坦罗莫司 (FDA已批准,CFDA未批准)	有
FGF19	拷贝数增加	24	无	无	有
ERRFI1	拷贝数减少	0	无	无	无
TP53	p.R249S	10.20%	无	无	无
FGF3	拷贝数增加	35	无	无	无
TGFB2	p.K124*	21.00%	无	无	无
FGF4	拷贝数增加	35	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	
CCND1 拷贝数增加	基因功能	CCND1基因编码细胞周期蛋白Cyclin D1，能够激活细胞周期蛋白依赖激酶Cdk4和Cdk6，使Rb蛋白发生磷酸化导致蛋白失活从而促进细胞周期 ¹ 。
	变异解析	CCND1基因拷贝数增加。CCND1基因扩增或蛋白过表达会造成细胞过度增殖 ^{2,3} 。
	可能获益治疗药物及证据	作用于其他类型肿瘤相关的靶向药有坦罗莫司、依维莫司。 临床II期试验，35例复发或耐药套细胞淋巴瘤患者入组，CCND1过表达的套细胞淋巴瘤患者服用mTOR抑制剂坦罗莫司后，总有效率为38%（13/34），其中1人完全缓解，12人部分缓解 ⁴ 。对BOLERO-2临床试验进一步研究发现，HR阳性且HER2阴性的晚期乳腺癌患者对依维莫司治疗的获益与CCND1、PIK3CA、FGFR1以及这些基因所在信号通路的改变无关 ⁵ 。针对ER阳性且HER2阴性的晚期乳腺癌的PALOMA-1/TRIO-18 II期临床试验显示，帕博西林联合来曲唑治疗与来曲唑单药治疗相比，无进展生存期（PFS）未有显著改善（29.6个月 VS. 27.9个月），但中位无进展生存期（mPFS）获得显著改善（20.2个月 VS. 10.2个月），同时伴有CCND1扩增和（或）CDKN2A缺失患者帕博西林联合来曲唑治疗的mPFS高于来曲唑治疗组（18.1个月 VS. 11.1个月） ⁶ 。一例携带PIK3CA突变、CCND1基因扩增的ER阳性乳腺癌患者接受CDK4/6抑制剂LEE011治疗，达到部分缓解 ⁷ 。临床I期招募了132名成视网膜细胞瘤蛋白完整或者cyclinD - CDK4/6 - INK4 - Rb通路异常激活的实体瘤或淋巴瘤患者，125名患者接受ribociclib治疗，共有3名患者部分缓解（一名CDKN2A缺失的头颈部肿瘤患者，一名BRAF/NRAS野生型，CCND1扩增的黑色素瘤患者，一名PIK3CA突变，CCND1扩增的ER阳性乳腺癌患者），43名患者疾病稳定，8名患者无进展生存期大于6个月 ⁸ 。
PIK3R1 p.L424*	基因功能	PIK3R1基因编码PI3K的p85 α 调控亚基，与PIK3CA基因编码的p110 α 蛋白组成PI3K异二聚体，抑制p110 α 蛋白的催化活性 ⁹ 。文献报道，PIK3R1的体细胞突变常发生在与p110 α 蛋白相互作用的iSH2结构域，且能促进AKT活化 ⁹ 。
	变异解析	PIK3R1基因第424位亮氨酸变为终止密码子。预测分析该变异会引起无义介导的mRNA降解，导致蛋白表达缺失。
	可能获益治疗药物及证据	作用于其他类型肿瘤相关的靶向药有坦罗莫司、依维莫司。 细胞实验数据显示，低表达PIK3R1可以上调ERK和JNK的磷酸化水平，且对MEK抑制剂PD0325901和JNK抑制剂SP600125敏感 ¹⁰ 。体外细胞实验结果显示，PIK3R1缺失突变可以改变PTEN的稳定性和活性，而PTEN抑制后可以增强细胞对mTOR抑制剂的敏感 ^{11,12,13,14,15} 。PIK3R1可以和PTEN结合并对PTEN进行正调控 ¹⁵ 。临床前数据表明，PIK3R1缺失对多个MEK抑制剂如曲美替尼敏感 ¹⁰ 。抑制PIK3R1可以增强肿瘤细胞对mTOR抑制剂的敏感性 ¹⁶ 。
FGF19 拷贝数增加	基因功能	FGF19基因编码成纤维细胞生长因子19，可调控肝蛋白和糖原代谢。FGF家族成员广泛参与有丝分裂和细胞存活，在各种生物学过程，如胚胎发育、细胞生长、形态发生、组织修复、肿瘤生长和侵袭中发挥重要作用。FGF19是FGFR4高亲和力、肝素依赖性配体，FGF19是肝癌中的驱动基因之一 ¹⁷ 。
	变异解析	FGF19基因拷贝数增加。FGF19基因扩增会触发异常的FGFR4信号，导致细胞增殖和肿瘤生长，FGFR信号通路可以促进肿瘤发生，调控肿瘤细胞增殖、生存、迁移和血管新生 ¹⁸ 。FGF19在HCC中发生了基因扩增，FGF19过表达与肝细胞肝癌患者的复发和预后差相关 ¹⁹ 。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以FGF19基因为生物标志物的靶向药物。 体外实验显示，相对于广谱FGFR抑制剂，BLU-554可以特异性抑制FGFR4，其对FGFR4的选择特异性为FGFR1-3的100倍以上。FGF19基因扩增的小鼠持续21天 BLU-554治疗后，全部小鼠均表现出完全的肿瘤消退。
ERRFI1 拷贝数减少	基因功能	ERRFI1基因又称MIG6，编码ERBB受体抑制蛋白。ERRFI1在EGFR依赖的皮肤胚胎形成 ^{20,21} 和子宫的类固醇激素反应 ²² 中起着负调控作用，是一个抑癌基因 ^{20,23,24} 。ERRFI1通过直接与EGFR、ERRB2、ERRB3和ERRB4蛋白的激酶结构域相结合来发挥内源抑制作用 ^{25,26} ，也可以通过内吞作用溶酶体降解ERBB受体 ²⁷ 。小鼠体内ERRFI1基因被同源干扰后，可以诱导上皮细胞增生和腺瘤形成，并自发性地形成肺腺癌、胆囊和胆道肿瘤 ²⁸ 。ERRFI1基因缺失后，可以激活EGFR信号通路 ²⁴ 。
	变异解析	ERRFI1基因拷贝数减少。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以ERRFI1基因为生物标志物的靶向药物。 动物实验结果表明，EGFR抑制剂吉非替尼能够逆转致癌因子诱导的ERRFI1缺失小鼠皮肤的增厚及异常增殖 ²¹ 。

体细胞变异检测结果详细解读

基因变异	解释说明	
TP53 p.R249S	基因功能	TP53基因编码的p53抑癌蛋白在恶性晚期肿瘤中普遍存在着功能性缺失 ²⁹ 。TP53包含N端反式激活结构域、DNA结合核心结构域、四聚体化结构域和C端调控结构域。大量研究证实p53蛋白的变异和缺失与多种肿瘤的发生相关 ^{30,31} 。
	变异解析	TP53基因第249位精氨酸变为丝氨酸。R249S是TP53基因中与肝细胞肝癌发生相关的一个热点突变 ³² 。R249位于DNA结合结构域上，该位点的突变引起p53蛋白构象的改变，导致p53功能失活 ³³ 。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以TP53基因为生物标志物的靶向药物。研究显示TP53突变可能对Wee1抑制剂AZD1775敏感 ^{34,35} ，该抑制剂现已进入临床试验。Wee1蛋白可以调控G2期细胞周期检查点。功能性TP53突变可以干扰G1期检查点，因此在TP53突变的肿瘤中使用AZD1775靶向于G2期检查点可以发挥联合致死作用。临床I期结果显示，在携带TP53缺失突变的对铂类药物敏感的卵巢癌患者中，AZD1775与卡铂和紫杉醇联合治疗的部分缓解率为78.6%（11/14） ³⁶ 。临床II期试验（NCT01357161）结果显示，在携带TP53基因变异的对铂类药物敏感的卵巢癌患者中，与化疗药物卡铂和紫杉醇单用对比，AZD1775与卡铂和紫杉醇联合治疗增加了无进展生存期，中位无进展生存期分别为34.86周和42.86周 ³⁷ 。临床前实验显示，AZD1775增加携带TP53变异的头颈鳞癌细胞对顺铂的敏感性，AZD1775与顺铂的联用能更有效地抑制TP53变异的头颈鳞癌细胞来源的移植瘤生长 ³⁸ 。
FGF3 拷贝数增加	基因功能	FGF3基因编码成纤维细胞生长因子3，可以与其受体FGFR结合后启动下游MAPK、PI3K/AKT、PLC γ 和 JAK/STAT信号通路，促进细胞增殖、迁移和生存 ^{18,39} 。
	变异解析	FGF3基因拷贝数增加。FGF3/FGF4/FGF19和CCND1同位于染色体11q13，在多种肿瘤中同时发生扩增 ^{40,41,42} 。在肝细胞肝癌中，FGF3/4基因的扩增比例为2%，且与肿瘤分化程度低相关 ⁴³ 。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以FGF3基因为生物标志物的靶向药物。10位服用索拉非尼后缓解的肝癌患者中，FGF3/FGF4扩增的比例是30%，而在服用索拉非尼后疾病稳定或进展的患者中未检测到FGF3/4扩增 ⁴³ 。
TGFBR2 p.K124*	基因功能	TGFBR2基因编码转化生长因子 β II型受体，是一种丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白。当该受体蛋白与TGF- β 结合后可以与转化生长因子 β I型形成异聚复合物，磷酸化Smad2/3 ^{（44）} 。磷酸化的Smad2/3然后与Smad4形成复合物入核 ⁴⁵ ，调控下游基因表达 ^{46,47} ，从而将TGF- β 信号从细胞表面传递至细胞质。TGF β 信号通路的一个主要功能是维持内皮、上皮和造血细胞的稳态。在结直肠癌中TGFBR2可通过TGF β 信号通路发挥肿瘤抑制作用，被认为是一个抑癌基因 ⁴⁸ ，TGFBR2基因失活可导致肿瘤的微卫星不稳定，从而促进结直肠癌的发生 ⁴⁹ 。
	变异解析	TGFBR2基因第124位赖氨酸变为终止密码子。预测分析该变异会引起无义介导的mRNA降解，导致蛋白表达缺失。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以TGFBR2基因为生物标志物的靶向药物。
FGF4 拷贝数增加	基因功能	FGF4基因编码成纤维细胞生长因子4，可以与其受体FGFR结合后启动下游MAPK、PI3K/AKT、PLC γ 和 JAK/STAT信号通路，促进细胞增殖、迁移和生存 ^{18,39} 。
	变异解析	FGF4基因拷贝数增加。FGF3/FGF4/FGF19和CCND1同位于染色体11q13，在多种肿瘤中同时发生扩增 ^{40,41,42} 。在肝细胞肝癌中，FGF3/4基因的扩增比例为2%，且与肿瘤分化程度低相关 ⁴³ 。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以FGF4基因为生物标志物的靶向药物。10位服用索拉非尼后缓解的肝癌患者中，FGF3/FGF4扩增的比例是30%，而在服用索拉非尼后疾病稳定或进展的患者中未检测到FGF3/4扩增 ⁴³ 。

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	杂合型	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 ^{50,51,52} 。

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	
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 ⁵³ 。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 ^{50,51,52} 。
	变异解析	CYP2D6基因第34位脯氨酸变为丝氨酸。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-末端脯氨酸腹肌的保守结构域，可能影响全酶表达 ⁵⁴ 。
	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 ⁵¹ 。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 ⁵² 。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，CYP2D6突变能够影响吉非替尼的代谢效率，在CYP2D6突变型患者中，吉非替尼的AUC0-24（4h内稳态血药浓度时间曲线下的面积）为1460 ng h/mL，然而在CYP2D6野生型患者中AUC0-24为 12,523 ng h/mL ⁵⁵ 。

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 ^{56, 57, 58, 59} 。	野生型
BRCA1	FDA批准PARP抑制剂奥拉帕利用于BRCA1/2生殖系突变的卵巢癌，Rucaparib（RUBRACA）用于BRCA1/2生殖系或者体细胞突变的晚期卵巢癌。	野生型
BRCA2	FDA批准PARP抑制剂奥拉帕利用于BRCA1/2生殖系突变的卵巢癌，Rucaparib（RUBRACA）用于BRCA1/2生殖系或者体细胞突变的晚期卵巢癌。	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 ^{60, 61} 。	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 ⁶² 。	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 ^{63, 64, 65, 66} 。	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 ^{67, 68, 69} 。	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批准用于混合性肝细胞和胆管癌的治疗方式

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
飞尼妥 依维莫司Everolimus	依维莫司是mTOR小分子抑制剂。	需要治疗但不能根治切除的伴有室管膜下巨细胞性星形细胞瘤的结节性硬化症（TSC）,舒尼替尼或索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌,不可切除的、局部晚期或转移的胰腺神经内分泌瘤,与来曲唑或阿那曲唑晚期HR阳性HER2阴性绝经后女性乳腺癌,分化良好的、无功能的胃肠道或肺来源的神经内分泌瘤
Torisel 坦罗莫司Temozolomide	坦罗莫司是mTOR小分子抑制剂。	晚期肾细胞癌

临床意义不明变异			
基因名称	参考序列	变异信息	来源样本
ASXL1	NM_015338	p.G233C	7088S02
CHEK2	NM_007194	p.I160V	7088S02

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
NCT02508467	胆管癌;肝细胞癌	BLU-554单药方案	招募中	美国
NCT02154490	复发或IV期肺鳞癌	帕博西林	招募中	美国
NCT02029001	晚期实体瘤	依维莫司	招募中	法国
NCT02187785	实体瘤	Ribociclib	正在进行中，但不招募患者	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	C11orf30	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	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		

参考文献

- 1 Musgrove, E. A., Caldon, C. E., Barraclough, J., Stone, A. and Sutherland, R. L. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011. DOI:10.1038/nrc3090.
- 2 Fu, M., Wang, C., Li, Z., Sakamaki, T. and Pestell, R. G. Minireview: Cyclin D1: normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004. DOI:10.1210/en.2004-0959.
- 3 Takahashi-Yanaga, F. and Sasaguri, T. GSK-3 β regulates cyclin D1 expression: a new target for chemotherapy. *Cell Signal*. 2008. DOI:10.1016/j.cellsig.2007.10.018.
- 4 Witzig Thomas E TE, Geyer Susan M SM, Ghobrial Irene I, Inwards David J DJ, Fonseca Rafael R, Kurtin Paul P, Ansell Stephen M SM, Luyun Ronnie R, Flynn Patrick J PJ, Morton Roscoe F RF, Dakhil Shaker R SR, Gross Howard H, Kaufmann Scott H SH. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Aug 10.
- 5 Hortobagyi GN1, Chen D2, Piccart M2, Rugo HS2, Burris HA 3rd2, Pritchard KI2, Campone M2, Noguchi S2, Perez AT2, Deleu I2, Shtivelband M2, Masuda N2, Dakhil S2, Anderson I2, Robinson DM2, He W2, Garg A2, McDonald ER 3rd2, Bitter H2, Huang A2, Taran T2, Bachelot T2, Lebrun F2, Lebwohl D2, Baselga J2. Correlative Analysis of Genetic Alterations and Everolimus Benefit in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From BOLERO-2. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):419-26. DOI:PMC5070556 10.1200/JCO.2014.60.1971.
- 6 Finn Richard S RS, Crown John P JP, Lang Istvan I, Boer Katalin K, Bondarenko Igor M IM, Kulyk Sergey O SO, Ettl Johannes J, Patel Ravindranath R, Pinter Tamas T, Schmidt Marcus M, Shparyk Yaroslav Y, Thummala Anu R AR, Voytko Nataliya L NL, Fowst Camilla C, Huang Xin X, Kim Sindy T ST, Randolph Sophia S, Slamon Dennis J DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet. Oncology*. 2015 Jan.
- 7 Infante J R, Shapiro G, Witteveen P, et al. A phase I study of the single-agent CDK4/6 inhibitor LEE011 in pts with advanced solid tumors and lymphomas. *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2014, 32(15 suppl): 2528.
- 8 Infante JR1, Cassier PA2, Gerecitano JF3, Witteveen PO4, Chugh R5, Ribrag V6, Chakraborty A7, Matano A8, Dobson JR7, Crystal AS7, Parasuraman S7, Shapiro GI9. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2016 Dec 1;22(23):5696-5705. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1248.
- 9 Urlick Mary E ME, Rudd Meghan L ML, Godwin Andrew K AK, Sgroi Dennis D, Merino Maria M, Bell Daphne W DW. PIK3R1 (p85 α) is somatically mutated at high frequency in primary endometrial cancer. *Cancer research*. 2011 Jun 15.
- 10 Cheung, L. W., Yu, S., Zhang, D., Li, J., Ng, P. K., Panupinthu, N., Mitra, S., Ju, Z., Yu, Q., Liang, H., Hawke, D. H., Lu, Y., Broaddus, R. R. and Mills, G. B. Naturally occurring neomorphic PIK3R1 mutations activate the MAPK pathway, dictating therapeutic response to MAPK pathway inhibitors. *Cancer Cell*. 2014. DOI:10.1016/j.ccell.2014.08.017.
- 11 Meric-Bernstam, F., Akcakanat, A., Chen, H., Do, K. A., Sangai, T., Adkins, F., Gonzalez-Angulo, A. M., Rashid, A., Crosby, K., Dong, M., Phan, A. T., Wolff, R. A., Gupta, S., Mills, G. B. and Yao, J. PIK3CA/PTEN mutations and Akt activation as markers of sensitivity to allosteric mTOR inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2012. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-2123.
- 12 Huang, S. and Houghton, P. J. Mechanisms of resistance to rapamycins. *Drug Resist Updat*. 2001. DOI:10.1054/drup.2002.0227.
- 13 DeGraffenried, L. A., Fulcher, L., Friedrichs, W. E., Grunwald, V., Ray, R. B. and Hidalgo, M. Reduced PTEN expression in breast cancer cells confers susceptibility to inhibitors of the PI3 kinase/Akt pathway. *Ann Oncol*. 2004. DOI:10.1093/annonc/mdh388.
- 14 Steelman, L. S., Navolanic, P. M., Sokolosky, M. L., Taylor, J. R., Lehmann, B. D., Chappell, W. H., Abrams, S. L., Wong, E. W., Stadelman, K. M., Terrian, D. M., Leslie, N. R., Martelli, A. M., Stivala, F., Libra, M., Franklin, R. A. and McCubrey, J. A. Suppression of PTEN function increases breast cancer chemotherapeutic drug resistance while conferring sensitivity to mTOR inhibitors. *Oncogene*. 2008. DOI:10.1038/onc.2008.49.
- 15 Chagpar Ryaz B RB, Links Philip H PH, Pastor M Chris MC, Furber Levi A LA, Hawrysh Andrea D AD, Chamberlain M Dean MD, Anderson Deborah H DH. Direct positive regulation of PTEN by the p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 Mar 23.
- 16 Ou, O., Huppi, K., Chakka, S., Gehlhaus, K., Dubois, W., Patel, J., Chen, J., Mackiewicz, M., Jones, T. L., Pitt, J. J., Martin, S. E., Goldsmith, P., Simmons, J. K., Mock, B. A. and Caplen, N. J. Loss-of-function RNAi screens in breast cancer cells identify AURKB, PLK1, PIK3R1, MAPK12, PRKD2, and PTK6 as sensitizing targets of rapamycin activity. *Cancer Lett*. 2014. DOI:10.1016/j.canlet.2014.08.043.
- 17 Sawey ET1, Chanrion M, Cai C, Wu G, Zhang J, Zender L, Zhao A, Busuttil RW, Yee H, Stein L, French DM, Finn RS, Lowe SW, Powers S. Identification of a therapeutic strategy targeting amplified FGF19 in liver cancer by Oncogenomic screening. *Cancer Cell*. 2011 Mar 8;19(3):347-58. DOI:PMC3061399 10.1016/j.ccr.2011.01.040.
- 18 Turner, N. and Grose, R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010. DOI:10.1038/nrc2780.
- 19 Hyeon J1, Ahn S, Lee JJ, Song DH, Park CK. Expression of fibroblast growth factor 19 is associated with recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2013 Jul;58(7):1916-22. DOI:10.1007/s10620-013-2609-x.
- 20 Ballarò Costanza C, Ceccarelli Sara S, Tiveron Cecilia C, Tatangelo Laura L, Salvatore Anna Maria AM, Segatto Oreste O, Alemà Stefano S. Targeted expression of RALT in mouse skin inhibits epidermal growth factor receptor signalling and generates a Waved-like phenotype. *EMBO reports*. 2005 Aug.
- 21 Ferby Ingvar I, Reschke Markus M, Kudlacek Oliver O, Knyazev Pjotr P, Pantè Guido G, Amann Kerstin K, Sommergruber Wolfgang W, Kraut Norbert N, Ullrich Axel A, Fessler Reinhard R, Klein Rüdiger R. Mig6 is a negative regulator of EGF receptor-mediated skin morphogenesis and tumor formation. *Nature medicine*. 2006 May.
- 22 Jeong Jae-Wook JW, Lee Hee Sun HS, Lee Kevin Y KY, White Lisa D LD, Broaddus Russell R RR, Zhang Yu-Wen YW, Vande Woude George F GF, Giudice Linda C LC, Young Steven L SL, Lessey Bruce A BA, Tsai Sophia Y SY, Lydon John P JP, DeMayo Francesco J FJ. Mig-6 modulates uterine steroid hormone responsiveness and exhibits altered expression in endometrial disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009 May 26.
- 23 Lin Chi-lou CI, Du Jinyan J, Shen Wen T WT, Whang Edward E EE, Donner David B DB, Griff Nick N, He Frank F, Moore Francis D FD Jr, Clark Orlo H OH, Ruan Daniel T DT. Mitogen-inducible gene-6 is a multifunctional adaptor protein with tumor suppressor-like activity in papillary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Mar.
- 24 Reschke Markus M, Ferby Ingvar I, Stepniak Ewa E, Seitzer Nina N, Horst David D, Wagner Erwin F EF, Ullrich Axel A. Mitogen-inducible gene-6 is a negative regulator of epidermal growth factor receptor signaling in hepatocytes and human hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010 Apr.

参考文献

- 25 Anastasi Sergio S,Fiorentino Loredana L,Fiorini Monia M,Fraioli Rocco R,Sala Gianluca G,Castellani L L,Alemà Stefano S,Alimandi Maurizio M,Segatto Oreste O. Feedback inhibition by RALT controls signal output by the ErbB network. *Oncogene*. 2003 Jul 3.
- 26 Zhang Xuewu X,Pickin Kerry A KA,Bose Ron R,Jura Natalia N,Cole Philip A PA,Kuriyan John J. Inhibition of the EGF receptor by binding of MIG6 to an activating kinase domain interface. *Nature*. 2007 Nov 29.
- 27 Frosi Yuri Y,Anastasi Sergio S,Ballarò Costanza C,Varsano Giulia G,Castellani Loriana L,Maspero Elena E,Polo Simona S,Alemà Stefano S,Segatto Oreste O. A two-tiered mechanism of EGFR inhibition by RALT/MIG6 via kinase suppression and receptor degradation. *The Journal of cell biology*. 2010 May 3.
- 28 Zhang Y-W YW,Staal B B,Su Y Y,Swiatek P P,Zhao P P,Cao B B,Resau J J,Sigler R R,Bronson R R,Vande Woude G F GF. Evidence that MIG-6 is a tumor-suppressor gene. *Oncogene*. 2007 Jan 11.
- 29 Yeudall, W. A. p53 mutation in the genesis of metastasis. *Subcell Biochem*. 2014. DOI:10.1007/978-94-017-9211-0 6.
- 30 Hollstein M M,Sidransky D D,Vogelstein B B,Harris C C CC. p53 mutations in human cancers. *Science (New York, N.Y.)*. 1991 Jul 5.
- 31 Jones M H MH,Nakamura Y Y. Detection of loss of heterozygosity at the human TP53 locus using a dinucleotide repeat polymorphism. *Genes, chromosomes and cancer*. 1992 Jul.
- 32 Aguilar F F,Hussain S P SP,Cerutti P P. Aflatoxin B1 induces the transversion of G-->T in codon 249 of the p53 tumor suppressor gene in human hepatocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993 Sep 15.
- 33 Friedler Assaf A,DeDecker Brian S BS,Freund Stefan M V SM,Blair Caroline C,Rüdiger Stefan S,Fersht Alan R AR. Structural distortion of p53 by the mutation R249S and its rescue by a designed peptide: implications for "mutant conformation". *Journal of molecular biology*. 2004 Feb 6.
- 34 Krehling, J. M., Foroutan, P., Reed, D., Martinez, G., Razabdouksi, T., Bui, M. M., Raghavan, M., Letson, D., Gillies, R. J. and Altioik, S. Wee1 inhibition by MK-1775 leads to tumor inhibition and enhances efficacy of gemcitabine in human sarcomas. *PLoS One*. 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0057523.
- 35 Hirai, H., Arai, T., Okada, M., Nishibata, T., Kobayashi, M., Sakai, N., Imagaki, K., Ohtani, J., Sakai, T., Yoshizumi, T., Mizuarai, S., Iwasawa, Y. and Kotani, H. MK-1775, a small molecule Wee1 inhibitor, enhances anti-tumor efficacy of various DNA-damaging agents, including 5-fluorouracil. *Cancer Biol Ther*. 2010.
- 36 Brana I, Moore K N, Shapira-Frommer R, et al. Targeting p53 mutant ovarian cancer: Phase I results of the WEE1 inhibitor MK-1775 with carboplatin plus paclitaxel in patients (pts) with platinum-sensitive, p53-mutant ovarian cancer (OC)[J]. *Journal of Clinical Oncology*. 2013.
- 37 Laing N, Lai Z, Barrett J C, et al. Genetic analysis of tumors from a phase II trial evaluating AZD1775, carboplatin and paclitaxel in patients with TP53-mutant ovarian cancer[J]. *Cancer Research*. 2016.
- 38 Osman AA1, Monroe MM2, Ortega Alves MV3, Patel AA1, Katsonis P4, Fitzgerald AL1, Neskey DM5, Frederick MJ1, Woo SH1, Caulin C1, Hsu TK4, McDonald TO6, Kimmel M6, Meyn RE7, Lichtarge O4, Myers JN8. Wee-1 kinase inhibition overcomes cisplatin resistance associated with high-risk TP53 mutations in head and neck cancer through mitotic arrest followed by senescence. *Mol Cancer Ther*. 2015 Feb;14(2):608-19. DOI:PMC4557970 10.1158/1535-7163.MCT-14-0735-T.
- 39 Ahmad, I., Iwata, T. and Leung, H. Y. Mechanisms of FGFR-mediated carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2012. DOI:10.1016/j.bbamcr.2012.01.004.
- 40 Zaharieva, B. M., Simon, R., Diener, P. A., Ackermann, D., Maurer, R., Alund, G., Knonagel, H., Rist, M., Wilber, K., Hering, F., Schonenberger, A., Flury, R., Jager, P., Fehr, J. L., Mihatsch, M. J., Gasser, T., Sauter, G. and Toncheva, D. I. High-throughput tissue microarray analysis of 11q13 gene amplification (CCND1, FGF3, FGF4, EMS1) in urinary bladder cancer. *J Pathol*. 2003. DOI:10.1002/path.1481.
- 41 Hui R R,Campbell D H DH, Lee C S CS, McCaul K K,Horsfall D J DJ,Musgrove E A EA,Daly R J RJ,Seshadri R R,Sutherland R L RL. EMS1 amplification can occur independently of CCND1 or INT-2 amplification at 11q13 and may identify different phenotypes in primary breast cancer. *Oncogene*. 1997 Sep 25.
- 42 Nishida N N,Fukuda Y Y,Komeda T T,Kita R R,Sando T T,Furukawa M M,Amenomori M M,Shibagaki I I,Nakao K K,Ikenaga M M. Amplification and overexpression of the cyclin D1 gene in aggressive human hepatocellular carcinoma. *Cancer research*. 1994 Jun 15.
- 43 Arai, T., Ueshima, K., Matsumoto, K., Nagai, T., Kimura, H., Hagiwara, S., Sakurai, T., Haji, S., Kanazawa, A., Hidaka, H., Iso, Y., Kubota, K., Shimada, M., Utsunomiya, T., Hirooka, M., Hiasa, Y., Toyoki, Y., Hakamada, K., Yasui, K., Kumada, T., Toyoda, H., Sato, S., Hisai, H., Kuzuya, T., Tsuchiya, K., Izumi, N., Arii, S., Nishio, K. and Kudo, M. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013. DOI:10.1002/hep.25956.
- 44 Massagué J J. How cells read TGF-beta signals. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2000 Dec.
- 45 Brown, K. A., Pietenpol, J. A. and Moses, H. L. A tale of two proteins: differential roles and regulation of Smad2 and Smad3 in TGF-beta signaling. *J Cell Biochem*. 2007. DOI:10.1002/jcb.21255.
- 46 Brierie Brian B,Moses Harold L HL. Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nature reviews. Cancer*. 2006 Jul.
- 47 Shi Yigong Y,Massagué Joan J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*. 2003 Jun 13.
- 48 Biswas S1, Chytil A, Washington K, Romero-Gallo J, Gorska AE, Wirth PS, Gautam S, Moses HL, Grady WM. Transforming growth factor beta receptor type II inactivation promotes the establishment and progression of colon cancer. *Cancer Res*. 2004 Jul 15;64(14):4687-92. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-03-3255.
- 49 Biswas S1, Trobridge P, Romero-Gallo J, Billheimer D, Myeroff LL, Willson JK, Markowitz SD, Grady WM. Mutational inactivation of TGFBR2 in microsatellite unstable colon cancer arises from the cooperation of genomic instability and the clonal outgrowth of transforming growth factor beta resistant cells. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008 Feb;47(2):95-106. DOI:10.1002/gcc.20511.
- 50 Ferraldeschi R1,2, Newman WG3. The Impact of CYP2D6 Genotyping on Tamoxifen Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Apr 15;3(4):1122-1138.
- 51 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.
- 52 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.

参考文献

- 53 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.
- 54 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.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 Gautschi O1, Milia J, Cabarrou 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.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 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.
- 61 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.
- 62 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.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 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.
- 68 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.
- 69 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.