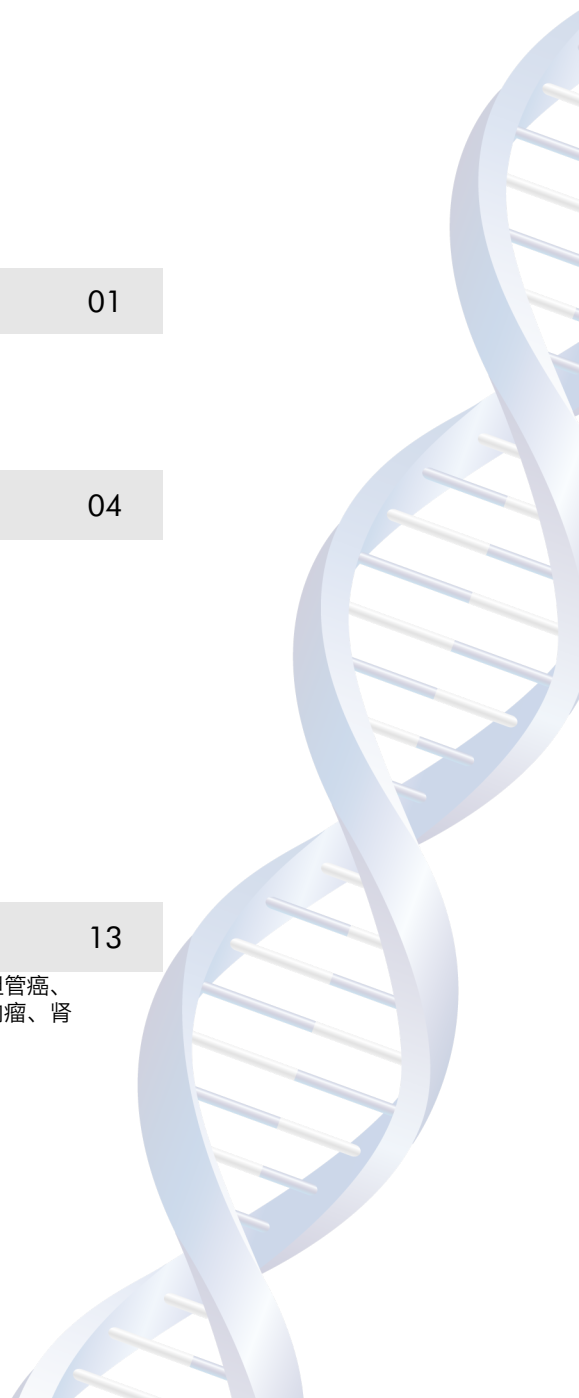


目录

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

P02 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

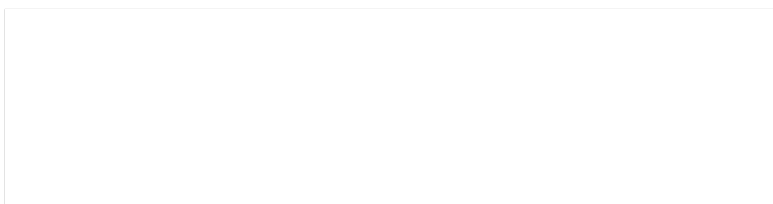
P11 临床意义不明变异

P12 可能获益的临床试验

P14 检测基因列表

P15 产品声明

P16 参考文献



样本信息

样本编号		取样部位	肝S5, 6	样本类型	10%中性福尔马林固定组织
取样方法	手术	肿瘤细胞含量	80.0%	采样日期	2017-11-15
肿瘤类型	肝内胆管细胞癌	送检日期	2017-11-15		
病理诊断	中分化, 脉管癌栓				

附注:

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。

受检者突变负荷分析

突变负荷(Muts/Mb)	在肝内胆管细胞癌患者中的排序
7.26	NA

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。
2. 按照在受检者肿瘤中的排列顺序将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) ; MSI-L: 低度微卫星不稳定 (microsatellite instability-low) ; MSS: 微卫星稳定 (microsatellite stable) 。
2. 微卫星评级标准是根据100个微卫星位点中不稳定位点 (即分值 >0.4) 所占比例来确定: MSI-H: 不稳定位点占比 $\geq 40\%$; MSI-L: 不稳定位点占比 $\geq 20\%$ 且 $< 40\%$; MSS: 不稳定位点占比 $< 20\%$ 。
3. 本检测的建议肿瘤细胞含量 $> 50\%$, 当肿瘤细胞含量低于30%, 不排除假阴性的可能。

订单编号:

报告日期: 2017/11/29

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	在肝内胆管细胞癌中 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
ARID1A	p.S1944Afs*12 Exon20	16.50%	无	无	有

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

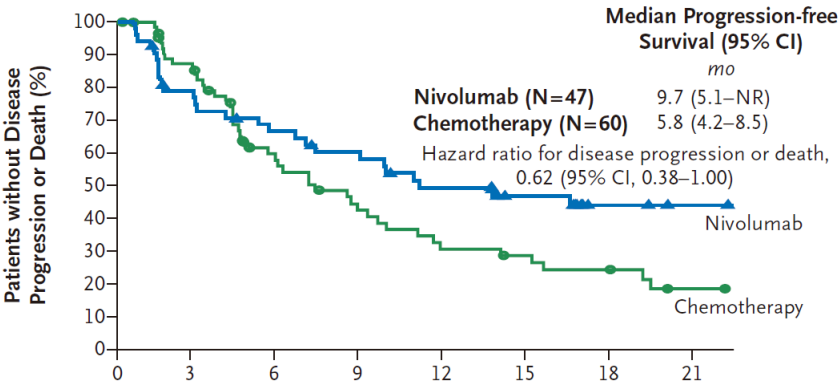
检测结果	解释说明
背景介绍	《科学》杂志将癌症免疫疗法评为“2013年度十大科学突破”之一。免疫治疗原理不同于直接针对肿瘤基因组的靶向治疗，它通过抑制具有延缓免疫反应功能的分子来激活免疫系统进而攻击肿瘤细胞。目前基于免疫检查点CTLA4, PD-1, PD-L1的抑制剂有Yervoy (ipilimumab, 伊匹单抗), Keytruda (Pembrolizumab, 派姆单抗), Opdivo (Nivolumab, 纳武单抗), Tecentriq (Atezolizumab, 阿特朱单抗), Imfinzi (durvalumab) 和Bavencio (avelumab)。临床研究的数据显示, 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。FDA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、尿路上皮癌、肝细胞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) 结直肠癌患者。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。
7.26 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 consists of three panels. The left panel is a box plot titled 'Mutation load per megabase' for 'All clusters'. It compares 'Stable/progressive disease' (red box) and 'Complete/partial response' (blue box). The y-axis ranges from 0 to 40. The right panel shows two Kaplan-Meier survival curves. The top curve is for 'Cohort 2: Platinum-treated mUC' with $P = .0012^*$. The bottom curve is for 'Cohort 1: First-line cisplatin-ineligible mUC' with $P = .0079^*$. Both curves show OS Probability (%) on the y-axis (0 to 100) and Days on the x-axis (0 to 600). The curves are stratified by median load quartiles: Q4 (> 16.0 to ≤ 62.2), Q3 (> 8.1 to ≤ 16.0), Q2 (> 5.4 to ≤ 8.1), and Q1 (≤ 0.9 to ≤ 5.4). In both cohorts, the Q4 group (highest TMB) shows the highest survival probability over time.
	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单抗单药治疗与铂双化疗的疗效, 结果显示纳武单抗用于≥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%)¹⁰。

受检者突变负荷详细解读

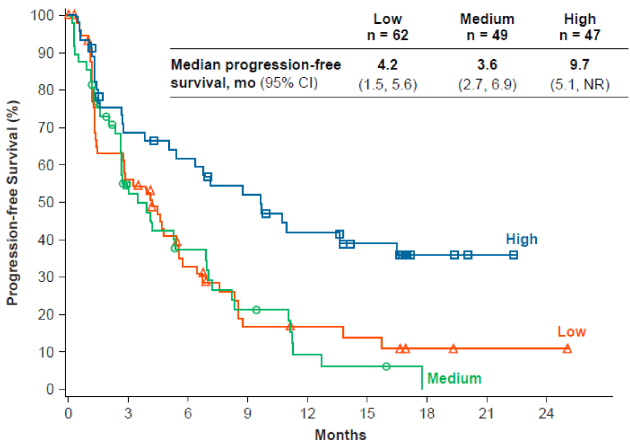
检测结果

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	
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^{11, 12, 13, 14}。PETACC-3试验显示, 肠癌MSI-H在stage II比stage III中更常见(22% vs. 12%)¹⁵。Stage IV 结直肠肿瘤中MSI-H的比例约为3.5%¹⁶。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、经典霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌、肝细胞癌以及既往接受氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗进展的MSI-H (或dMMR) 转移性结直肠癌患者。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结直肠癌末线治疗。
	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。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%¹⁷。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¹⁸。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^{18, 19, 20}。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^{21, 22}。

体细胞变异检测结果详细解读		
基因变异	解释说明	
ARID1A p.S1944Afs*12	基因功能	ARID1A基因编码一种重要的染色体重塑蛋白BAF250a，是SWI/SNF复合物的亚基 ²³ 。ARID1A是一种抑癌基因，体外实验结果显示将ARID1A基因沉默后可以促进细胞增殖和克隆形成能力 ^{24,25,26,27} ，损害细胞分化 ^{27,28} ，减弱细胞凋亡 ²⁹ 。ARID1A低表达与PI3K/mTOR信号通路激活相关 ³⁰ 。ARID1A突变与肿瘤的预后差相关 ^{26,31} 。
	变异解析	ARID1A第1944位编码子丝氨酸变为丙氨酸，且在新阅读框第12位编码子变为终止密码子。该变异导致ARID1A蛋白截短，缺失C末端亮氨酸富集的LXXLL重复序列，该结构域的框内缺失突变L2009_L2017del、L2007del 变异使ARID1A抑制细胞增殖能力缺失，且能抑制p21蛋白表达 ³² 。位于该位点后的E2047*变异在有非典型子宫内膜异位并发的卵巢透明细胞癌患者中被发现，且与BAF250a（SWI/SNF染色质重塑蛋白亚基）表达缺失相关，表明E2047*变异是肿瘤转化的早期事件 ³³ 。因此预测S1944Afs*12变异为致病性变异。 TCGA数据库（2017年，cBioPortal）显示，ARID1A基因在胆管癌中的突变比例为13%到27%。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/CFDA批准以ARID1A基因为生物标志物的靶向药物。 体外细胞实验显示，ARID1A基因缺失后，PARP抑制剂（Veliparib、Olaparib、Rucaparib、BMN673）促进细胞凋亡的能力增强 ³⁴ 。ARID1A低表达与PI3K/mTOR信号通路激活相关 ³⁰ ，体外细胞实验显示，ARID1A缺失乳腺癌细胞对PI3K抑制剂（Buparlisib）和AKT抑制剂（MK-2206和Perifosine）的敏感性增强 ³⁵ 。体外细胞实验显示，ARID1A敲除的肺癌细胞对离子辐射、顺铂和UV敏感 ³⁶ 。

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
UGT1A1	p.G71R (c.211G>A) rs4148323 *6	杂合型	尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT1A1）活性降低，导致伊立替康代谢速率减慢。
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 ³⁷ 。CYP2C19参与10%-15%药物代谢，如抗抑郁药 ³⁸ 、苯二氮类药物 ³⁹ 、美芬妥因 ³⁹ 、质子泵抑制剂 ⁴⁰ 、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 ^{41,42} 。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 ⁴³ 。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% ⁴¹ 。
	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 ⁴⁴ 。
UGT1A1 p.G71R (c.211G>A)	基因功能	UGT1A1基因编码尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶，该蛋白主要在肝脏、结肠、小肠和胃等器官表达 ^{45,46} 。在肝脏内，UGT1A1是唯一能够代谢胆红素的酶 ^{47,48} 。UGT1A1在伊立替康药物代谢中发挥着至关重要的作用，该化疗药是一种前体药，需在肝脏中被羧酸酯酶催化成SN-38发挥活性，然后SN-38与UGT1A1偶联形成无活性的SN-38-G，最终通过尿液、胆汁被排出 ⁴⁹ 。此外，UGT1A1基因在雌激素代谢过程中也发挥着重要的作用，如他莫昔芬 ⁵⁰ 。UGT1A1基因突变能够导致严重的胆红素代谢障碍，引发Gilbert综合征、I和II型克里格勒-纳贾尔综合征、高胆红素血症 ^{51,52,53} 。
	变异解析	UGT1A1第71位编码子甘氨酸突变为精氨酸。UGT1A1*6纯合变异患者的UGT1A1酶活性是正常人的32%，且有Gilbert综合征和新生儿高胆红素血症的症状 ^{54,55} 。G71R变异在东亚人群中常见 ⁵⁶ 。
	药物代谢影响	一项回顾性研究通过分析64例乳腺癌、15例胃肠道癌患者及13例健康女性（所有患者为中国女性）发现，与健康女性相比，UGT1A1 *6（G71R）表型在乳腺癌患者中比例更高，因此该变异可作为中国汉族女性乳腺癌易发风险因子 ⁵⁰ 。一项前瞻性研究通过分析268位结直肠癌患者和441位健康人群发现，UGT1A1 *6变异能够增加结直肠癌的患病风险 ⁵⁷ 。

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。	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 ^{58, 59, 60, 61} 。	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，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。	未检测到变异
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，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。	临床意义 不明变异
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。	未检测到变异
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。	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 ^{62, 63} 。	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。	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。KRAS突变与EGFR TKI 原发耐药相关 ⁶⁴ 。	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 ^{65, 66, 67, 68} 。	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 ^{69, 70, 71} 。	未检测到变异
ROS1	FDA批准克唑替尼用于ROS1阳性的非小细胞肺癌。	未检测到变异

可能获益的治疗方式

FDA/CFDA批准用于肝内胆管细胞癌的治疗方式

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
NOTCH2	NM_024408	p.C734Y	11222S01
KMT2D	NM_003482	p.K5139M	11222S01
WT1	NM_024426	p.F391L	11222S01
BRCA2	NM_000059	p.E1550V	11222S01
SMARCA2	NM_003070	p.K997del	11222S01
ATR	NM_001184	p.L889I	11222S01

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
NCT02576444	携带PIK3CA、AKT或ARID1A基因变异的实体瘤	AZD5363+奥拉帕利方案	招募中	美国
CTR20160572	胆道癌	索凡替尼胶囊	进行中 招募中	中国
CTR20150056	恶性实体肿瘤	席栗替尼胶囊	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
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
CTR20150755	晚期或复发性实体瘤	纳武单抗	进行中 尚未招募	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
CTR20160872	晚期实体肿瘤患者	BGB-A317	进行中 尚未招募	中国
CTR20170045	晚期实体瘤	AL8326片	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
CTR20160115	实体瘤	GSK1120212 tablets	进行中 尚未招募	中国
CTR20130972	恶性肿瘤	琥珀酸易吡替尼胶囊	进行中 招募中	中国
订单编号：	报告日期：			2017/11/29

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
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
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
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 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。

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	ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1	AXL	BAP1	BARD1
BCL2	BCL2L1	BCL2L11	BCL2L2	BCL6	BCOR	BCORL1	BCR	BIRC5	BLK	BLM	BMX	BRAF	BRCA1
BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTBK	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	SOCS1	SOX10	SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SPTA1	SRC
SRMS	STAG2	STAT3	STAT4	STK11	STK24	SUFU	SYK	TAF1	TBX3	TCF7L2	TEK	TERT	TET2
TGFBR1	TGFBR2	TIE1	TMPRSS2	TNFAIP3	TNFRSF14	TNFSF11	TNKG2	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	TMPPRSS2		

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, Connolly 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 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, Hiltermann TJN1, Nair S1, Juergens R1, Peters S1, Minenza E1, 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 Overman MJ1, McDermott R2, Leach JL3, Lonardi S4, Lenz HJ5, Morse MA6, Desai J7, Hill A8, Axelson M9, Moss RA9, Goldberg MV9, Cao ZA9, Ledezine 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.
- 18 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.

参考文献

- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Wu, J. N. and Roberts, C. W. ARID1A mutations in cancer: another epigenetic tumor suppressor?. *Cancer Discov.* 2013. DOI:10.1158/2159-8290.CD-12-0361.
- 24 Zang, Z. J., Cutcutache, I., Poon, S. L., Zhang, S. L., McPherson, J. R., Tao, J., Rajasegaran, V., Heng, H. L., Deng, N., Gan, A., Lim, K. H., Ong, C. K., Huang, D., Chin, S. Y., Tan, I. B., Ng, C. C., Yu, W., Wu, Y., Lee, M., Wu, J., Poh, D., Wan, W. K., Rha, S. Y., So, J., Salto-Tellez, M., Yeoh, K. G., Wong, W. K., Zhu, Y. J., Futreal, P. A., Pang, B., Ruan, Y., Hillmer, A. M., Bertrand, D., Nagarajan, N., Rozen, S., Teh, B. T. and Tan, P. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet.* 2012. DOI:10.1038/ng.2246.
- 25 Huang, J., Deng, Q., Wang, Q., Li, K. Y., Dai, J. H., Li, N., Zhu, Z. D., Zhou, B., Liu, X. Y., Liu, R. F., Fei, Q. L., Chen, H., Cai, B., Zhou, B., Xiao, H. S., Qin, L. X. and Han, Z. G. Exome sequencing of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 2012. DOI:10.1038/ng.2391.
- 26 Mamo, A., Cavallone, L., Tuzmen, S., Chabot, C., Ferrario, C., Hassan, S., Edgren, H., Kallioniemi, O., Aleynikova, O., Przybytkowski, E., Malcolm, K., Mousses, S., Tonin, P. N. and Basik, M. An integrated genomic approach identifies ARID1A as a candidate tumor-suppressor gene in breast cancer. *Oncogene.* 2012. DOI:10.1038/ncr.2011.386.
- 27 Nagl, N. G., Jr., Wang, X., Patsialou, A., Van Scoy, M. and Moran, E. Distinct mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes with opposing roles in cell-cycle control. *EMBO J.* 2007. DOI:10.1038/sj.emboj.7601541.
- 28 Gao, X., Tate, P., Hu, P., Tjian, R., Skarnes, W. C. and Wang, Z. ES cell pluripotency and germ-layer formation require the SWI/SNF chromatin remodeling component BAF250a. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008. DOI:10.1073/pnas.0801802105.
- 29 Luo, B., Cheung, H. W., Subramanian, A., Sharifnia, T., Okamoto, M., Yang, X., Hinkle, G., Boehm, J. S., Beroukhi, R., Weir, B. A., Mermel, C., Barbie, D. A., Awad, T., Zhou, X., Nguyen, T., Piquani, B., Li, C., Golub, T. R., Meyerson, M., Hacohen, N., Hahn, W. C., Lander, E. S., Sabatini, D. M. and Root, D. E. Highly parallel identification of essential genes in cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008. DOI:10.1073/pnas.0810485105.
- 30 Huang Hsien-Neng HN, Lin Ming-Chieh MC, Huang Wen-Chih WC, Chiang Ying-Cheng YC, Kuo Kuan-Ting KT. Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations and ZNF217 amplification in ovarian clear cell carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2014 Jul.
- 31 Zhang, X., Zhang, Y., Yang, Y., Niu, M., Sun, S., Ji, H., Ma, Y., Yao, G., Jiang, Y., Shan, M., Zhang, G. and Pang, D. Frequent low expression of chromatin remodeling gene ARID1A in breast cancer and its clinical significance. *Cancer Epidemiol.* 2012. DOI:10.1016/j.canep.2011.07.006.
- 32 Guan B1, Gao M, Wu CH, Wang TL, Shih leM. Functional analysis of in-frame indel ARID1A mutations reveals new regulatory mechanisms of its tumor suppressor functions. *Neoplasia.* 2012 Oct;14(10):986-93. DOI:PMC3479842.
- 33 Wiegand Kimberly C KC, Shah Sohrab P SP, Al-Agha Osama M OM, Zhao Yongjun Y, Tse Kane K, Zeng Thomas T, Senz Janine J, McConechy Melissa K MK, Anglesio Michael S MS, Kallinger Steve E SE, Yang Winnie W, Heravi-Moussavi Alireza A, Giuliany Ryan R, Chow Christine C, Fee John J, Zayed Abdalnasser A, Prentice Leah L, Melnyk Nataliya N, Turashvili Gulisa G, Delaney Allen D AD, Madore Jason J, Yip Stephen S, McPherson Andrew W AW, Ha Gavin G, Bell Lynda L, Fereday Sian S, Tam Angela A, Galletta Laura L, Tonin Patricia N PN, Provencher Diane D, Miller Dianne D, Jones Steven J M SJ, Moore Richard A RA, Morin Gregg B GB, Oloumi Arusha A, Boyd Niki N, Aparicio Samuel A SA, Shih le-Ming leM, Mes-Masson Anne-Marie AM, Bowtell David D DD, Hirst Martin M, Gilks Blake B, Marra Marco A MA, Huntsman David G DG. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *The New England journal of medicine.* 2010 Oct 14.
- 34 Shen, J., Peng, Y., Wei, L., Zhang, W., Yang, L., Lan, L., Kapoor, P., Ju, Z., Mo, Q., Shih, I. M., Uray, I. P., Wu, X., Brown, P. H., Shen, X., Mills, G. B. and Peng, G. ARID1A Deficiency Impairs the DNA Damage Checkpoint and Sensitizes Cells to PARP Inhibitors. *Cancer Discov.* 2015. DOI:10.1158/2159-8290.CD-14-0849.
- 35 Samartzis, E. P., Gutsche, K., Dedes, K. J., Fink, D., Stucki, M. and Imesch, P. Loss of ARID1A expression sensitizes cancer cells to PI3K- and AKT-inhibition. *Oncotarget.* 2014.
- 36 Watanabe, R., Ui, A., Kanno, S., Ogiwara, H., Nagase, T., Kohno, T. and Yasui, A. SWI/SNF factors required for cellular resistance to DNA damage include ARID1A and ARID1B and show interdependent protein stability. *Cancer Res.* 2014. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-3608.
- 37 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.
- 38 Brøsen K1. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Therapie.* 2004 Jan-Feb;59(1):5-12.
- 39 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.
- 40 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.

参考文献

- 41 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.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 Strassburg CP1, Kneip S, Topp J, Obermayer-Straub P, Barut A, Tukey RH, Manns MP. Polymorphic gene regulation and interindividual variation of UDP-glucuronosyltransferase activity in human small intestine. *J Biol Chem.* 2000 Nov 17;275(46):36164-71.
- 46 Strassburg CP1, Nguyen N, Manns MP, Tukey RH. Polymorphic expression of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A gene locus in human gastric epithelium. *Mol Pharmacol.* 1998 Oct;54(4):647-54.
- 47 Bosma PJ1, Seppen J, Goldhoorn B, Bakker C, Oude Elferink RP, Chowdhury JR, Chowdhury NR, Jansen PL. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem.* 1994 Jul 8;269(27):17960-4.
- 48 Strassburg CP1. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics.* 2008 Jun;9(6):703-15.
- 49 Gagné JF1, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C. Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol.* 2002 Sep;62(3):608-17.
- 50 Shi J1, Li LH2, Duan XY2, Liu Q2, Sun LL2, Tian YT3. Gly71Arg UGT1A1 polymorphism is associated with breast cancer susceptibility in Han Chinese women. *Genet Mol Res.* 2016 Aug 12;15(3).
- 51 Sneitz N1, Bakker CT, de Knecht RJ, Halley DJ, Finel M, Bosma PJ. Crigler-Najjar syndrome in The Netherlands: identification of four novel UGT1A1 alleles, genotype-phenotype correlation, and functional analysis of 10 missense mutants. *Hum Mutat.* 2010 Jan;31(1):52-9.
- 52 Servedio V1, d'Apolito M, Maiorano N, Minuti B, Torricelli F, Ronchi F, Zancan L, Perrotta S, Vajro P, Boschetto L, Iolascon A. Spectrum of UGT1A1 mutations in Crigler-Najjar (CN) syndrome patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2005 Mar;25(3):325.
- 53 Bosma PJ1, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Nov 2;333(18):1171-5.
- 54 Yamamoto K1, Sato H, Fujiyama Y, Doida Y, Bamba T. Contribution of two missense mutations (G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glucosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochim Biophys Acta.* 1998 Apr 28;1406(3):267-73.
- 55 Maruo Y1, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics.* 1999 Jun;103(6 Pt 1):1224-7.
- 56 Akaba K1, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, Umeda H, Yoshida H, Umetsu K, Chiba H, Yuasa I, Hayasaka K. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int.* 1998 Sep;46(1):21-6.
- 57 Tang KS1, Chiu HF, Chen HH, Eng HL, Tsai CJ, Teng HC, Huang CS. Link between colorectal cancer and polymorphisms in the uridine-diphosphoglucuronosyltransferase 1A7 and 1A1 genes. *World J Gastroenterol.* 2005 Jun 7;11(21):3250-4. DOI:PMC4316057.
- 58 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.
- 59 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, Kerjouan 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.
- 60 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.
- 61 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.
- 62 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.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 Frampton G. M., Ali S. M., Rosenzweig M., Chmielecki J., Lu X., Bauer T. M., Akimov M., Bufile 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.

参考文献

- 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.
- 67 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.
- 68 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.
- 69 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.
- 70 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.
- 71 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.