

患者信息及样本信息

检测结果汇总

1. 微卫星稳定 (MSS) 提示暂不明确可从 PD-1 抑制剂中获益。
2. 肿瘤突变负荷 (TMB) = 6.7 mut/Mb, 提示暂不明确能否从 PD-1 抑制剂中获益。

小结

体细胞变异	10
致病胚系变异	未检出
拷贝数变异	未检出
融合	未检出
PD-L1	TPS: < 1%; CPS: 15
微卫星不稳定状态(MSI)	微卫星稳定 (MSS)
肿瘤突变负荷(TMB)	6.7 mut/Mb
免疫检测点抑制剂疗效正负相关基因变异	未检出
化疗药物	详情见化疗位点及相关药物反应结果

用药相关基因变异及其临床意义

变异	提示敏感	提示耐药	潜在获益的药物
IDH1 未检出			
IDH2 未检出			
FGFR2 未检出			
NTRK1 未检出			

注：

1. 提示敏感的药物来源于 NMPA/FDA 批准或肿瘤临床指南。
2. 提示耐药的药物来源于该肿瘤类型相关文献或临床试验报道。
3. 潜在获益的药物来源于该肿瘤类型相关文献或临床试验报道以及其他肿瘤类型中已获批的药物。

非用药相关体细胞变异

基因	变异类型	变异结果	丰度
TERT	5' UTR 突变	c.-53A>T	18.87%
CBLB	错义突变	c.929G>A(p.S310N)	12.43%
SLIT2	错义突变	c.2504A>T(p.N835I)	12.38%
LATS2	错义突变	c.1823A>T(p.Q608L)	11.57%
RUNX1	错义突变	c.974C>G(p.P325R)	10.71%
AXIN1	移码突变	c.1734_1737del(p.Y578fs)	10.45%
GRIN2A	错义突变	c.869C>T(p.A290V)	10.31%
TP53	错义突变	c.318C>G(p.S106R)	9.52%
PAX7	错义突变	c.643C>A(p.R215S)	9.5%
VTCN1	错义突变	c.539T>G(p.V180G)	5.12%

注：

1. 突变类型：错义突变 (missense)、同义突变 (synonymous mutation)、非移码插入突变 (insertion)、非移码缺失突变 (deletion)、移码突变 (frameshift)、剪切突变 (splice_variant)、起始密码子丢失 (start_lost)、无义突变 (nonsense) 等。
2. 体细胞突变又叫获得性突变，是在生长发育过程中或者环境因素影响下后天获得的突变，通常身上只有部分细胞带有突变，如癌症组织会出现致病性的突变。此外同义突变因氨基酸不发生改变故未列出。

HRD 与 MMR 相关基因胚系变异结果

基因	变异类型	变异结果	基因型	致病性
BRCA1		未检出致病突变		
BRCA2		未检出致病突变		
ATM		未检出致病突变		
PALB2		未检出致病突变		
RAD50		未检出致病突变		
POLE		未检出致病突变		

注:

1. 胚系变异又叫生殖细胞变异, 是来源于精子或卵子这些生殖细胞的变异, 因此通常身上所有细胞都带有这种变异; 这其中绝大多数胚系变异并不致病, 构成了人与人之间的遗传多态性, 只有少数变异会致病, 特别是一些遗传类的疾病。胚系变异通常会按 ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) 相关指南, 分为 “致病的”、“可能致病的”、“意义不明”、“可能良性”、“良性” 五类。本报告中只列出 “致病” 和 “可能致病” 的胚系变异。
2. 本 panel 检测包含但不仅限于 ACMG 与 NCCN 指南推荐的 HRD 相关基因 ATM、BRCA1、BRCA2、CDH1、CHEK1、CHEK2、EPCAM、MUTYH、NBN、NF1、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51D 等。
3. 错配修复 (MMR) 基因包含 EPCAM、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、POLE 等基因, 这些基因突变会导致错配修复基因功能丧失 (dMMR), 如果没有发生基因突变, 则为正常 (pMMR)。dMMR 导致 MSI-H, 但是 MSI-H 的人不一定 dMMR。检测 MMR 有助于: (1) 辅助临床评判 MSI-H 发生的原因; (2) 辅助临床判断受检者是否患有林奇综合症 (Lynch Syndrome, LS), 详见附录说明; (3) 预测肿瘤患者能否从抗 PD-1 中获益。

免疫检测点抑制剂疗效正负相关基因变异

基因	变异类型	相关性	变异结果	临床意义
POLE	驱动突变	正相关	未检出	POLE 基因的驱动突变可能增加新抗原负荷，可能对 ICIs 响应较好
PBRM1	失活突变	正相关	未检出	携带 PBRM1 基因失活突变的肾细胞癌患者可能从抗 PD-L1 治疗中获益
MSH6	胚系有害突变	正相关	未检出	携带 MSH6 胚系致病突变的患者对 ICIs 治疗的敏感性较高
CD274	拷贝数变异	正相关	未检出	携带 PD-L1 (CD274) 扩增的患者对 ICIs 响应较好
POLD1	驱动突变	正相关	未检出	POLD1 基因的驱动突变可能增加新抗原负荷，可能对 ICIs 响应较好
NOTCH	失活突变	正相关	未检出	NOTCH 基因突变是 NSCLC 患者 ICIs 疗效的潜在独立预测因素，携带 NOTCH 基因失活突变的 NSCLC 患者对 ICIs 响应较好
JAK1	失活突变	负相关	未检出	JAK1 和 JAK2 的功能缺失和 PD-1 治疗的耐药相关
JAK2	失活突变	负相关	未检出	JAK1 和 JAK2 的功能缺失和 PD-1 治疗的耐药相关
MDM2	拷贝数变异	负相关	未检出	MDM2/4 基因扩增与 PD-1 治疗的耐药相关
MDM4	拷贝数变异	负相关	未检出	MDM2/4 基因扩增与 PD-1 治疗的耐药相关
STK11	失活突变	负相关	未检出	携带 STK11 失活突变的 NSCLC 患者对抗 PD-1 治疗疗效减弱
PTEN	失活突变	负相关	未检出	PTEN 失活会导致 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答的耐药
B2M	失活突变	负相关	未检出	B2M 基因的功能缺失可能会导致 CTLA4 抗体和 PD-1 抗体治疗耐药

注：

1. 上述基因可作为免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的生物标志物，有助于指导临床决策及治疗方案选择，但目前尚缺乏确定的前瞻性研究（或三期临床验证）。
2. 不同类型的肿瘤可能有不同的有效免疫检查点，PBRM1 仅适用于预测肾透明细胞癌的 ICIs 疗效，而 B2M 仅适用于黑色素瘤的 ICIs 疗效预测。
3. 不同基因可预测 ICIs 疗效的突变类型可能不同，如 MDM2/MDM4 仅拷贝数变异与疗效相关，其他突变类型暂无临床数据提示与疗效相关。
4. POLE 和 POLD1 的驱动突变指可能在肿瘤中引起肿瘤突变负荷升高的一类突变。
5. 本报告暂时只对单个位点进行 ICIs 疗效正负相关提示，目前尚无 ICIs 疗效的统一预测模型，且 ICIs 的疗效受肿瘤基因组、种系遗传、PD-L1 水平、肿瘤微环境以及肠道微生物组等综合因素影响。最终结果需要临床医生根据实际情况综合判定。

微卫星不稳定性 (MSI) 检测

本次检测结果：微卫星稳定 (MSS)

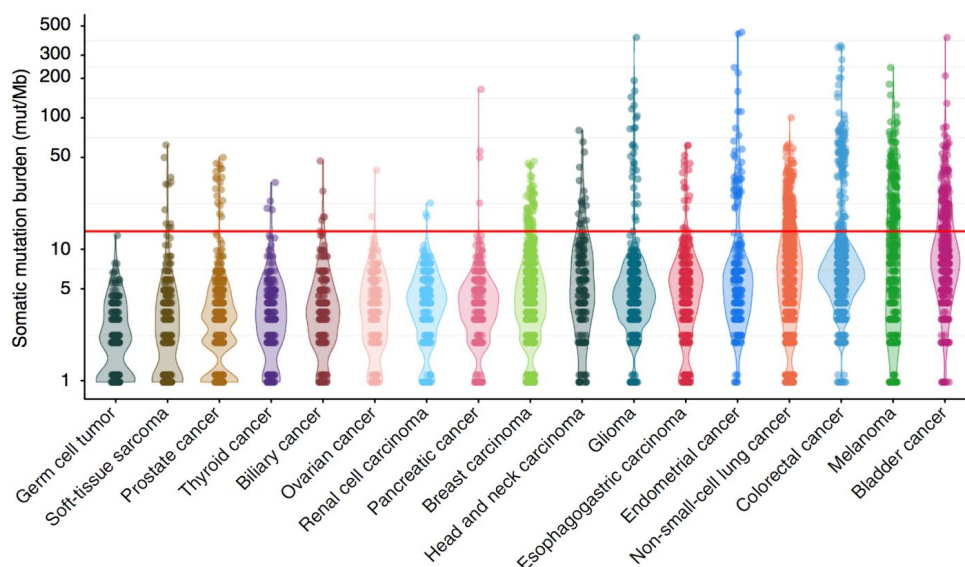
微卫星不稳定 (MSI-high) 的患者, 可能对 PD-1/PD-L1 等相关免疫疗法敏感。FDA 已经批准 PD-1 抗体 Keytruda 用于 MSI-H 或者 dMMR 类型的多种实体瘤。PD-1/PD-L1 抑制剂药物主要有: Imfinzi (durvalumab), Keytruda (Pembrolizumab), Opdivo (Nivolumab), Tecentriq (Atezolizumab), Bavencio (Avelumab)。

肿瘤突变负荷 (TMB)

本次检测结果：6.7 mut/Mb

注：2020 年 6 月 FDA 审批 Keytruda (pembrolizumab) 单药用于治疗 TMB-H ($TMB \geq 10$ mut/Mb), 既往治疗后疾病进展, 且无满意替代治疗方案的晚期实体瘤患者。此次获批基于 II 期 KEYNOTE-158 临床试验的数据, 结果显示 pembrolizumab 在 TMB-H 患者 ($n=99$) 中的响应率为 30.3%, 其中包括 4.0% 完全缓解, 而 TMB-L 患者 ($n=652$) 的响应率为 6.8%。非 MSI-H 的人群中, pembrolizumab 在 TMB-H 患者 ($n=85$) 中的响应率为 27.1%, 是 TMB-L 患者的 4 倍。

研究表明突变负荷 (TMB) 越高, 对 PD-1/PD-L1 等相关免疫疗法越敏感。但不同研究机构给出的数值都不尽相同, MSK (纪念斯隆-凯特琳癌症中心) 为建议 13.8mut/Mb 为高突变负荷, FMI 肺癌高突变负荷为 10mut/Mb。由于不同癌症突变负荷变化差异较大 (见下图), 还需要医生结合实际癌症种类使用 PD-1/PD-L1 等相关免疫疗法。



纪念斯隆-凯特琳癌症中心肿瘤突变负荷指数分布

基因拷贝数结果

基因	染色体位置	拷贝数变异
BRAF	chr7	正常
CCND1	chr11	正常
CDK4	chr12	正常
CDK6	chr7	正常
CDKN2A	chr9	正常
EGFR	chr7	正常
ERBB2	chr17	正常
FGF19	chr11	正常
FGF3	chr11	正常
FGF4	chr11	正常
FGFR1	chr8	正常
FGFR2	chr10	正常
FGFR3	chr4	正常
KRAS	chr12	正常
MDM2	chr12	正常
MET	chr7	正常
MYC	chr8	正常
NTRK1	chr1	正常
PIK3CA	chr3	正常
PTEN	chr10	正常

注：本报告包含以上重要基因的拷贝数变异，但不仅限于以上基因。

融合基因结果

检测基因	检测结果
ALK	未检出
BRAF	未检出
EGFR	未检出
FGFR1	未检出
FGFR2	未检出
FGFR3	未检出
MET	未检出
NRG1	未检出
NTRK1	未检出
NTRK2	未检出
NTRK3	未检出
RET	未检出
ROS1	未检出

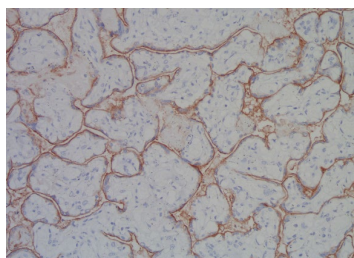
注：本报告包含以下相关融合基因 ALK、BCR、BRAF、BRCA2、BRD4、CD74、EGFR、ETV4、ETV5、ETV6、EWSR1、EZR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、KIT、KMT2A、MSH2、MYB、MYC、NOTCH、NTRK1、NTRK2、NUTM1、PDGFRA、RARA、RET、ROS1、RSPO2、SDC4、SLC34A2、TMPRSS2 等基因的部分内含子区域。

PD-L1 表达检测

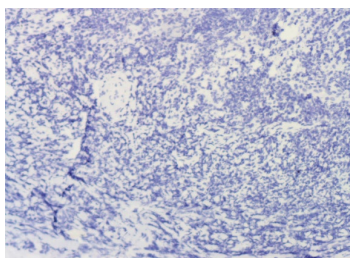
检测结果:

检测项目	检测方法	检测抗体	检测结果
PD-L1 蛋白表达水平	IHC	DAKO 22C3	TPS: <1%; CPS: 15

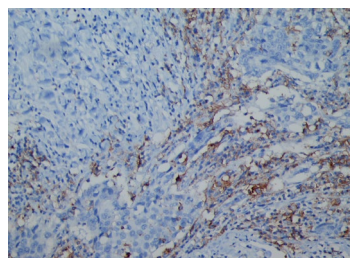
检测图谱:



PD-L122C3 阳性对照 200X



PD-L122C3 阴性对照 200X



PD-L122C3 200X

PD-L1 TPS和CPS表达阳性阈值:

癌种	判读标准	临床意义
非小细胞肺癌	PD-L122C3 TPS $\geq$ 1%	NMPA 批准帕博利珠单抗单药一线治疗表达 PD-L1 (TPS $\geq$ 1%)、无 EGFR 和 ALK 基因突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。
食管鳞状细胞癌	PD-L122C3 CPS $\geq$ 10	NMPA 批准帕博利珠单抗用于食管鳞状细胞癌 (ESCC) PD-L1 (CPS) $\geq$ 10) 的既往一线全身治疗失败的、局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌 (ESCC) 患者的治疗。
三阴乳腺癌	PD-L 22C3 CPS $\geq$ 10	FDA 批准帕博利珠单抗联合化疗 (白蛋白紫杉醇/紫杉醇/吉西他滨+卡铂) 用于治疗 PD-L1 表达阳性 (CPS $\geq$ 10) 无法切除局部晚期或转移性三阴性乳腺癌 (TNBC) 患者。
宫颈癌	PD-L122C3 CPS $\geq$ 1	FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗表达 PD-L1 (CPS $\geq$ 1) 的既往治疗疾病进展或化疗后难治性或转移性宫颈癌患者。
胃癌/胃食管交界腺癌	PD-L122C3 CPS $\geq$ 1	FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗表达 PD-L1 (CPS $\geq$ 1) 的经过 2 种及以上治疗方案 (包括氟尿嘧啶、含铂化疗) 复发性局部晚期或转移性的胃或胃食管结合部腺癌患者。
头颈部鳞状细胞癌	PD-L122C3 CPS $\geq$ 1	FDA 批准帕博利珠单抗单药一线治疗肿瘤细胞表达 PD-L1 (CPS $\geq$ 1) 的转移性或不可切除复发性的头颈部鳞状细胞癌患者。
尿路上皮癌	PD-L122C3 CPS $\geq$ 10	FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗不适合含顺铂化疗且肿瘤细胞表达 PD-L1 (CPS $\geq$ 10), 或不适合任何含铂类药物化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。

鳞状或非鳞状非小
细胞肺癌

PD-L 28-8 TPS $\geq$ 1%

FDA 批准纳武利尤单抗用于以铂类为基础化疗方案进展后的晚期
(转移性) 鳞状或非鳞状 NSCLC 患者, PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) 表达
检测可作为补充诊断协助筛选免疫治疗潜在获益人群。

References: keytruda.com, fda.gov, nmpa.gov.cn, DAKO PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, DAKO PD-L1 IHC 28-8 pharmD

化疗药物相关基因检测结果

化疗药物	检测基因	检测位点	检测结果	用药提示	证据等级
铂类	ERCC1	rs11615	CC	药物疗效好, 肾毒性风险低	level 2B
	GSTP1	rs1695	GG	毒副作用风险低	level 2A
	XPC	rs2228001	GG	毒副作用风险较高	level 2A
紫杉醇类/长春碱类	TP53	rs1042522	CG	药物疗效较好, 毒副作用风险较高	level 2B
伊立替康	UGT1A1	rs8175347	(TA)6/(TA)6	毒副作用风险低	level 1A
环磷酰胺	MTHFR	rs1801133	GG	毒副作用风险低	level 2A
	GSTP1	rs1695	GG	药物疗效较差, 毒副作用风险高	level 2A
吉西他滨	CDA	rs2072671	AA	毒副作用风险低	level 3
5-氟尿嘧啶	DPYD	rs55886062	AA	毒副作用风险低	level 1A
		rs67376798	TT	毒副作用风险低	level 1A
		rs3918290	CC	毒副作用风险低	level 1A
		rs55886062	AA	毒副作用风险低	level 1A
卡培他滨	DPYD	rs67376798	TT	毒副作用风险低	level 1A
		rs3918290	CC	毒副作用风险低	level 1A
甲氨蝶呤	MTHFR	rs1801133	GG	药物疗效好、毒副作用风险低	level 2A
表柔比星	GSTP1	rs1695	GG	药物疗效较差, 毒副作用风险高	level 2A
依托泊苷	DYNC2H1	rs716274	AG	毒副作用风险较高	level 2B

注:

- 所有检测基因均采用 NCBI-Gene 里的官方命名。
- 检测位点均以 rs 号为准。
- 证据等级的划分: 依据 PharmGKB 网站 <http://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>
 - Level 1A: 注释基于被医学会认可的指南或经某些重大卫生系统的认可;
 - Level 1B: 注释基于多项有统计显著的研究;
 - Level 2A: 注释基于多项重复研究, 故药效关系很有可能是有意义的;
 - Level 2B: 注释基于多项重复研究, 但某些研究可能无统计显著性或样本数量少;
 - Level 3: 注释仅基于 1 项有显著差异的研究 (未重复) 或多项研究但缺乏明显药效关联性。

检测质控

质控点	质量结果
样本质量	合格
预文库	合格
靶向捕获	合格
测序质量	合格
测序深度	合格

注:

1. 检测平台: illumina Novaseq/MiseqDx/CN500
2. 检测方法: 探针杂交捕获二代测序 (NGS)
3. 参考基因组: hg19/GRCh37
4. 样本质量以样本 DNA 总量为依据, 组织样本要求 DNA 含量大于 200ng, 预文库总量要求大于 700ng, 靶向捕获要求最后文库产出大于 10ng, 测序质量要求 Q30 大于 80%。测序深度要求组织平均深度大于 1000x, ctDNA 深度大于 10000x。各项指标分为不合格, 警戒, 合格三个等级, 当质量为不合格或警戒时会一定程度影响最终的检测结果。

附录

基因列表

<i>ABL1</i>	<i>CIC</i>	<i>FLCN</i>	<i>KDR</i>	<i>PAX5</i>	<i>SF3A1</i>
<i>ABL2</i>	<i>CIITA</i>	<i>FLI1</i>	<i>KEAP1</i>	<i>PAX7</i>	<i>SF3B1</i>
<i>ACVR1</i>	<i>CREBBP</i>	<i>FLT1</i>	<i>KEL</i>	<i>PAX8</i>	<i>SGK1</i>
<i>ACVR1B</i>	<i>CRKL</i>	<i>FLT3</i>	<i>KIF5B</i>	<i>PBRM1</i>	<i>SH2B3</i>
<i>AIM1</i>	<i>CRLF2</i>	<i>FLT4</i>	<i>KIF6</i>	<i>PDCD1</i>	<i>SH2D1A</i>
<i>AKT1</i>	<i>CSF1R</i>	<i>FOXA1</i>	<i>KIR2DL4</i>	<i>PDCD1LG2</i>	<i>SHANK2</i>
<i>AKT2</i>	<i>CSF3R</i>	<i>FOXL2</i>	<i>KIR3DL2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>SHQ1</i>
<i>AKT3</i>	<i>CSMD1</i>	<i>FOXO1</i>	<i>KIT</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>SLIT2</i>
<i>ALK</i>	<i>CSMD3</i>	<i>FOXO3</i>	<i>KLF2</i>	<i>PDK1</i>	<i>SLX4</i>
<i>ALOX12B</i>	<i>CTCF</i>	<i>FOXP1</i>	<i>KLF4</i>	<i>PDPK1</i>	<i>SMAD2</i>
<i>ANKRD11</i>	<i>CTLA4</i>	<i>FRG1B</i>	<i>KLHL6</i>	<i>PGR</i>	<i>SMAD3</i>
<i>ANKRD26</i>	<i>CTNNA1</i>	<i>FRS2</i>	<i>KLRC1</i>	<i>PHF6</i>	<i>SMAD4</i>
<i>APC</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>FUBP1</i>	<i>KLRC2</i>	<i>PHOX2B</i>	<i>SMARCA4</i>
<i>AR</i>	<i>CUL3</i>	<i>FYN</i>	<i>KLRK1</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>SMARCB1</i>
<i>ARAF</i>	<i>CUL4B</i>	<i>GABRA6</i>	<i>KMT2A</i>	<i>PIK3C2G</i>	<i>SMARCD1</i>
<i>ARFRP1</i>	<i>CUX1</i>	<i>GALNT12</i>	<i>KMT2B</i>	<i>PIK3C3</i>	<i>SMC1A</i>
<i>ARID1A</i>	<i>CXCR4</i>	<i>GATA1</i>	<i>KMT2C</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>SMC3</i>
<i>ARID1B</i>	<i>CYLD</i>	<i>GATA2</i>	<i>KMT2D</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>SMO</i>
<i>ARID2</i>	<i>CYP2D6</i>	<i>GATA3</i>	<i>KRAS</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>SNCAIP</i>
<i>ARID5B</i>	<i>CYP4F3</i>	<i>GATA4</i>	<i>LATS1</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>SOCS1</i>
<i>ASXL1</i>	<i>DAXX</i>	<i>GATA6</i>	<i>LATS2</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>SOX10</i>
<i>ASXL2</i>	<i>DCUN1D1</i>	<i>GID4</i>	<i>LEF1</i>	<i>PIK3R2</i>	<i>SOX17</i>
<i>ASXL3</i>	<i>DDR2</i>	<i>GLI1</i>	<i>LMO1</i>	<i>PIK3R3</i>	<i>SOX2</i>
<i>ATG2B</i>	<i>DDX3X</i>	<i>GNA11</i>	<i>LRP1B</i>	<i>PIM1</i>	<i>SOX9</i>
<i>ATG5</i>	<i>DDX41</i>	<i>GNA13</i>	<i>LYN</i>	<i>PLCG2</i>	<i>SPEN</i>
<i>ATM</i>	<i>DHX15</i>	<i>GNAQ</i>	<i>LZTR1</i>	<i>PLK2</i>	<i>SPI1</i>
<i>ATR</i>	<i>DICER1</i>	<i>GNAS</i>	<i>MAGI2</i>	<i>PMAIP1</i>	<i>SPOP</i>
<i>ATRX</i>	<i>DIS3</i>	<i>GPS2</i>	<i>MALT1</i>	<i>PML</i>	<i>SPTA1</i>
<i>AURKA</i>	<i>DNAJB1</i>	<i>GREM1</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>PMS1</i>	<i>SRC</i>

<i>AURKB</i>	<i>DNM2</i>	<i>GRIN2A</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>PMS2</i>	<i>SRP72</i>
<i>AXIN1</i>	<i>DNMT1</i>	<i>GRM3</i>	<i>MAP2K4</i>	<i>PNRC1</i>	<i>SRSF2</i>
<i>AXIN2</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>GSK3B</i>	<i>MAP3K1</i>	<i>POLD1</i>	<i>SRY</i>
<i>AXL</i>	<i>DNMT3B</i>	<i>GSKIP</i>	<i>MAP3K13</i>	<i>POLE</i>	<i>STAG2</i>
<i>B2M</i>	<i>DOT1L</i>	<i>GSTM1</i>	<i>MAP3K14</i>	<i>PPARG</i>	<i>STAT3</i>
<i>BAP1</i>	<i>DPYD</i>	<i>GSTT1</i>	<i>MAPK1</i>	<i>PPM1D</i>	<i>STAT4</i>
<i>BARD1</i>	<i>DTX1</i>	<i>H3F3A</i>	<i>MAPK3</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>STAT5A</i>
<i>BBC3</i>	<i>DUSP22</i>	<i>H3F3B</i>	<i>MAX</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>STAT5B</i>
<i>BCL10</i>	<i>E2F3</i>	<i>H3F3C</i>	<i>MCL1</i>	<i>PPP6C</i>	<i>STAT6</i>
<i>BCL11B</i>	<i>EED</i>	<i>HDAC1</i>	<i>MDC1</i>	<i>PRDM1</i>	<i>STK11</i>
<i>BCL2</i>	<i>EGFL7</i>	<i>HDAC2</i>	<i>MDM2</i>	<i>PREX2</i>	<i>STK40</i>
<i>BCL2L1</i>	<i>EGFR</i>	<i>HGF</i>	<i>MDM4</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>SUFU</i>
<i>BCL2L11</i>	<i>EIF1AX</i>	<i>HIST1H1C</i>	<i>MED12</i>	<i>PRKCI</i>	<i>SUZ12</i>
<i>BCL2L2</i>	<i>EIF4A2</i>	<i>HIST1H2BD</i>	<i>MEF2B</i>	<i>PRKDC</i>	<i>SYK</i>
<i>BCL6</i>	<i>EIF4E</i>	<i>HIST1H3A</i>	<i>MEN1</i>	<i>PRPF8</i>	<i>TBX21</i>
<i>BCOR</i>	<i>EML4</i>	<i>HIST1H3B</i>	<i>MET</i>	<i>PRSS8</i>	<i>TBX3</i>
<i>BCORL1</i>	<i>EP300</i>	<i>HIST1H3C</i>	<i>MFHAS1</i>	<i>PTCH1</i>	<i>TCEB1</i>
<i>BCR</i>	<i>EPCAM</i>	<i>HIST1H3F</i>	<i>MGA</i>	<i>PTEN</i>	<i>TCF12</i>
<i>BIRC3</i>	<i>EPHA2</i>	<i>HIST1H3D</i>	<i>MITF</i>	<i>PTPN11</i>	<i>TCF3</i>
<i>BLM</i>	<i>EPHA3</i>	<i>HIST1H3E</i>	<i>MLH1</i>	<i>PTPRD</i>	<i>TCF7L2</i>
<i>BMPR1A</i>	<i>EPHA5</i>	<i>HIST1H3G</i>	<i>MLLT3</i>	<i>PTPRS</i>	<i>TEK</i>
<i>BRAF</i>	<i>EPHA7</i>	<i>HIST1H3H</i>	<i>MPL</i>	<i>PTPRT</i>	<i>TERC</i>
<i>BRCA1</i>	<i>EPHB1</i>	<i>HIST1H3I</i>	<i>MRE11A</i>	<i>QKI</i>	<i>TERT</i>
<i>BRCA2</i>	<i>ERBB2</i>	<i>HIST1H3J</i>	<i>MSH2</i>	<i>RAB35</i>	<i>TET1</i>
<i>BRD4</i>	<i>ERBB3</i>	<i>HIST2H3C</i>	<i>MSH3</i>	<i>RAC1</i>	<i>TET2</i>
<i>BRIP1</i>	<i>ERBB4</i>	<i>HIST2H3D</i>	<i>MSH6</i>	<i>RAD21</i>	<i>TGFBR1</i>
<i>BTG1</i>	<i>ERCC1</i>	<i>HIST3H3</i>	<i>MST1</i>	<i>RAD50</i>	<i>TGFBR2</i>
<i>BTK</i>	<i>ERCC2</i>	<i>HLA-A</i>	<i>MST1R</i>	<i>RAD51</i>	<i>THADA</i>
<i>C11ORF30</i>	<i>ERCC3</i>	<i>HLA-B</i>	<i>MTOR</i>	<i>RAD51B</i>	<i>TLX3</i>
<i>EMSY</i>	<i>ERCC4</i>	<i>HNF1A</i>	<i>MUTYH</i>	<i>RAD51C</i>	<i>TMEM127</i>
<i>CALR</i>	<i>ERCC5</i>	<i>HOXB13</i>	<i>MYB</i>	<i>RAD51D</i>	<i>TMPRSS2</i>
<i>CARD11</i>	<i>ERG</i>	<i>HRAS</i>	<i>MYC</i>	<i>RAD52</i>	<i>TNFAIP3</i>

<i>CASP8</i>	<i>ERRFI1</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>MYCL1</i>	<i>RAD54L</i>	<i>TNFRSF14</i>
<i>CAT25</i>	<i>ESR1</i>	<i>HSP90AA1</i>	<i>MYCN</i>	<i>RAF1</i>	<i>TOP1</i>
<i>CBFB</i>	<i>ETNK1</i>	<i>ICOSLG</i>	<i>MYD88</i>	<i>RANBP2</i>	<i>TOP2A</i>
<i>CBL</i>	<i>ETS1</i>	<i>ID3</i>	<i>MYOD1</i>	<i>RARA</i>	<i>TP53</i>
<i>CBLB</i>	<i>ETV1</i>	<i>IDH1</i>	<i>NBN</i>	<i>RASA1</i>	<i>TP63</i>
<i>CBLC</i>	<i>ETV4</i>	<i>IDH2</i>	<i>NCOA3</i>	<i>RB1</i>	<i>TP73</i>
<i>CCND1</i>	<i>ETV5</i>	<i>IFNGR1</i>	<i>NCOR1</i>	<i>RBM10</i>	<i>TRAF2</i>
<i>CCND2</i>	<i>ETV6</i>	<i>IGF1</i>	<i>NEGR1</i>	<i>RECQL4</i>	<i>TRAF3</i>
<i>CCND3</i>	<i>EWSR1</i>	<i>IGF1R</i>	<i>NF1</i>	<i>REL</i>	<i>TRAF7</i>
<i>CCNE1</i>	<i>EZH2</i>	<i>IGF2</i>	<i>NF2</i>	<i>RET</i>	<i>TSC1</i>
<i>CD274</i>	<i>FAM175A</i>	<i>IGF2BP3</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>RFWD2</i>	<i>TSC2</i>
<i>CD276</i>	<i>FAM46C</i>	<i>IGHD</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>RHEB</i>	<i>TSHR</i>
<i>CD28</i>	<i>FANCA</i>	<i>IGHJ</i>	<i>NKX2-1</i>	<i>RHOA</i>	<i>TTK</i>
<i>CD58</i>	<i>FANCC</i>	<i>IKBKE</i>	<i>NKX3-1</i>	<i>RICTOR</i>	<i>U2AF1</i>
<i>CD74</i>	<i>FANCD2</i>	<i>IKZF1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>RIT1</i>	<i>UGT1A1</i>
<i>CD79A</i>	<i>FANCE</i>	<i>IL10</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>RNF43</i>	<i>USP7</i>
<i>CD79B</i>	<i>FANCF</i>	<i>IL7R</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>ROS1</i>	<i>USP9X</i>
<i>CDC73</i>	<i>FANCG</i>	<i>INHA</i>	<i>NOTCH4</i>	<i>RPS6KA4</i>	<i>VEGFA</i>
<i>CDH1</i>	<i>FANCI</i>	<i>INHBA</i>	<i>NPM1</i>	<i>RPS6KB1</i>	<i>VEGFB</i>
<i>CDK12</i>	<i>FANCL</i>	<i>INPP4A</i>	<i>NR4A3</i>	<i>RPS6KB2</i>	<i>VHL</i>
<i>CDK4</i>	<i>FAS</i>	<i>INPP4B</i>	<i>NRAS</i>	<i>RPTOR</i>	<i>VTCN1</i>
<i>CDK6</i>	<i>FAT1</i>	<i>INSR</i>	<i>NRG1</i>	<i>RUNX1</i>	<i>WHSC1</i>
<i>CDK8</i>	<i>FBXW7</i>	<i>IRF1</i>	<i>NSD1</i>	<i>RUNX1T1</i>	<i>WHSC1L1</i>
<i>CDKN1A</i>	<i>FGF10</i>	<i>IRF2</i>	<i>NTHL1</i>	<i>RSPO2</i>	<i>WISP3</i>
<i>CDKN1B</i>	<i>FGF14</i>	<i>IRF4</i>	<i>NTRK1</i>	<i>RYBP</i>	<i>WT1</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>FGF19</i>	<i>IRS1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>SAMD9</i>	<i>XPC</i>
<i>CDKN2B</i>	<i>FGF23</i>	<i>IRS2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>SAMD9L</i>	<i>XPO1</i>
<i>CDKN2C</i>	<i>FGF3</i>	<i>ITK</i>	<i>NUP93</i>	<i>SDHA</i>	<i>XRCC2</i>
<i>CEBPA</i>	<i>FGF4</i>	<i>ITPKB</i>	<i>NUTM1</i>	<i>SDHAF2</i>	<i>XRCC3</i>
<i>CENPA</i>	<i>FGF6</i>	<i>JAK1</i>	<i>PAK1</i>	<i>SDHB</i>	<i>YAP1</i>
<i>CHD1</i>	<i>FGF7</i>	<i>JAK2</i>	<i>PAK3</i>	<i>SDHC</i>	<i>ZAP70</i>
<i>CHD2</i>	<i>FGFR1</i>	<i>JAK3</i>	<i>PAK7</i>	<i>SDHD</i>	<i>ZBTB7A</i>

<i>CHD4</i>	<i>FGFR2</i>	<i>JUN</i>	<i>PALB2</i>	<i>SETBP1</i>	<i>ZNF217</i>
<i>CHD8</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KDM5A</i>	<i>PARK2</i>	<i>SETD2</i>	<i>ZNF703</i>
<i>CHEK1</i>	<i>FGFR4</i>	<i>KDM5C</i>	<i>PARP1</i>	<i>SF1</i>	<i>ZRSR2</i>
<i>CHEK2</i>	<i>FH</i>	<i>KDM6A</i>	<i>PAX3</i>		

融合基因列表

<i>ALK</i>	<i>EGFR</i>	<i>FGFR1</i>	<i>MYB</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>SLC34A2</i>
<i>BCR</i>	<i>ETV4</i>	<i>FGFR2</i>	<i>MYC</i>	<i>RARA</i>	<i>TMPRSS2</i>
<i>BRAF</i>	<i>ETV5</i>	<i>FGFR3</i>	<i>NOTCH</i>	<i>RET</i>	
<i>BRCA2</i>	<i>ETV6</i>	<i>KIT</i>	<i>NTRK1</i>	<i>ROS1</i>	
<i>BRD4</i>	<i>EWSR1</i>	<i>KMT2A</i>	<i>NTRK2</i>	<i>RSPO2</i>	
<i>CD74</i>	<i>EZR</i>	<i>MSH2</i>	<i>NUTM1</i>	<i>SDC4</i>	

检测方法与技术局限声明

1. 本检测中点突变与扩增相关基因覆盖了基因全部编码外显子区域，融合基因主要覆盖了常见断裂位点内含子区域，放化疗位点则为 SNP 位点。但由于基因组重复片段与高 GC 区域，导致探针并不能保证 100% (通常大于 98%) 覆盖目标区域，存在一定区域探针不能覆盖导致少量罕见位点无法检出。
2. 本检测是临床诊断与用药决策的有效补充，并不能代替临床其他检测，具体治疗还需医生根据病人其他检测结果与患者病情进展情况做出方案
3. 本检测的基因相关解读，主要依据 FDA/CFDA 批准的靶向药物、CSCO、ASCO、NCCN、ESMO 等相关指南，以及相关临床试验与相关临床案例等文献。随着新靶点药物的批准，指南的更新，临床研究的进展，报告内容和相关解读会随相关内容的更新而变化。
4. 如患者未提供相关家系成员样本进行检测，根据 ACMG 指南对胚系突变做出致病分析时，少数可能致病突变位点会归类为意义未明位点。
5. 基因点突变，融合基因，拷贝数变异的检出率与肿瘤细胞的含量密切相关，根据 CSCO 肿瘤诊断指南适合于 NGS 检测的组织标本中肿瘤细胞含量建议应达到 20% 以上。如果肿瘤细胞占比较低，存在一定未检出的风险，另外 ctDNA 血液样本建议采血至少 10ml，保证充足的游离 DNA 用于 NGS 检测。

部分基因简介

检测基因	描述
<i>IDH1</i>	IDH1(异柠檬酸脱氢酶 1)蛋白编码催化异柠檬酸氧化脱羧为 α -酮戊二酸(α -KG)的酶,这是三羧酸(TCA)循环中的关键步骤。目前在胶质瘤、胆管癌和急性髓细胞性白血病(AML)等肿瘤中鉴定出 IDH1 突变(PMID:19657110,23630074)。IDH 基因突变见于胶质瘤、急性髓细胞性白血病、肝内胆管细胞癌的多种癌症。IDH1/IDH2 突变在肝内胆管细胞癌中的出现频率约为 10%~23%，IDH1 R132 位点的点突变较为常见。IDH 基因突变与肝内胆管细胞癌患者预后显著相关，发生 IDH1/IDH2 基因突变的患者 3 年存活率为 33%，而 IDH1/IDH2 野生型的患者 3 年存活率为 81%(P=0.0034)。

	2019 欧洲肿瘤内科学会报道, IDH 抑制剂 Ivosidenib 治疗胆管细胞癌的 III 期临床试验结果显示, 与安慰剂相比, Ivosidenib 显著改善晚期 IDH1 突变的胆管细胞癌患者的无进展生存期(PFS, P0.001), 总生存期也有获益。
IDH2	IDH2 基因编码人体内的异柠檬酸脱氢酶[NADP], 这种酶编码一种用于柠檬酸循环的消化酶, 其主要功能是催化异柠檬酸氧化脱羧成α-酮戊二酸。 IDH1/IDH2 突变在肝内胆管细胞癌中的出现频率约为 10%~23%, IDH1 R132 位点的点突变较为常见。 IDH 基因突变与肝内胆管细胞癌患者预后显著相关, 发生 IDH1/IDH2 基因突变的患者 3 年存活率为 33%, 而 IDH1/IDH2 野生型的患者 3 年存活率为 81%(P = 0.0034)。2019 欧洲肿瘤内科学会报道, IDH 抑制剂 Ivosidenib 治疗胆管细胞癌的 III 期临床试验结果显示, 与安慰剂相比, Ivosidenib 显著改善晚期 IDH1 突变的胆管细胞癌患者的无进展生存期(PFS, P0.001), 总生存期也有获益。
FGFR1	FGFR1 编码成纤维细胞生长因子受体 1,这是一种对有丝分裂和分化过程十分重要的受体酪氨酸激酶。FGFR1 由三个免疫球蛋白样细胞外结构域组成,其中包含一个跨膜成分和一个通过 MAPK 途径起作用的胞质酪氨酸激酶结构域(PMID:8622701)。在与成纤维细胞生长因子配体(主要是 FGF1 和 FGF2)结合后,FGFR1 蛋白迅速二聚化并最终内化至细胞核。然而,结合也随组织分布和配体的可用性而变化(PMID:16597617)。FGFR1 在组织中广泛表达,并且对于多种功能如胚胎发育,骨骼发生,有丝分裂发生和分化是必需的,而 FGFR1 突变则与身体畸形,智力低下和神经缺陷有关。FGFR1 中的扩增或活化突变在包括肺癌,乳腺癌,前列腺癌,头颈癌和食道癌在内的多种癌症中发生,但突变频率不同(PMID:21160078,0919196,14614009,16807070,12147242)。在转移性肾细胞癌中,FGF 信号传导被怀疑是细胞对血管生成逃逸的 VEGF 导向疗法产生获得性耐药的原因(PMID:24387233)。目前,许多 FGFR 蛋白的小分子抑制剂正在使用中,其主要的区别在于特异性针对 FGFR 或针对其他受体酪氨酸激酶(RTK)(PMID:23696246,24265351)。
FGFR2	FGFR2 编码一种酪氨酸激酶受体,是成纤维细胞生长因子受体(FGFR)家族的成员。11%的肝内胆管细胞癌和 3%的胆囊癌可检测到 FGFR1-3 基因变异。在 11%~45%的胆管细胞癌中检测到 FGFR2 基因融合, 常见形式主要有 FGFR2-ZMYM4、FGFR2-BICC1 融合等。FDA 已批准将厄达替尼、仑伐替尼、瑞戈非尼、普纳替尼、培唑帕尼等多种 FGFR 的激酶抑制剂用于肿瘤的临床治疗。晚期/转移性或手术无法切除的胆管细胞癌患者 II 线治疗临床试验(FIGHT-202)显示, FGFR2 基因易位的 CCA 患者 Pemigatinib(INCB54828)临床治疗效果显著, 客观缓解率达 40%, 其中 40%部分缓解, 45%病情稳定; 疾病控制率为 85%, 中位无进展生存期为 9.2 个月, 中位总生存期为 15.8 个月(NCT02924376)。另一 FGFR 抑制剂 BGJ398 在 FGFR 变异(48 例 FGFR2 融合、8 例突变和 3 例基因扩增)的晚期 CCA 患者中开展的 II 期二线临床试验(NCT02150967)显示, 客观缓解率为 14.8%(在 FGFR2 融合患者中为 18.8%), 疾病控制率为 75.4%(在 FGFR2 融合患者中为 83.3%), 中位无进展生存期 5.8 个月。普纳替尼、瑞戈非尼在胆道肿瘤的临床试验也在进行中。
FGFR3	FGFR3 基因编码成纤维细胞生长因子受体 3,这是一种跨膜酪氨酸激酶受体,属于 FGFR 家族(FGFR1-4)。FGFR3 蛋白与其同源配体即成纤维细胞生长因子(FGF)的结合会导致受体二聚化,随后激活并调节增殖,分化,细胞迁移和凋亡等下游途径(PMID:7542215,20094046)。FGFR3 基因中的可变剪接事

	件产生两种同种型,FGFR3b 和 FGFR3c,其具有独特的组织表达模式和配体结合特异性 (PMID:8663044,7512569)。在约 15%的多发性骨髓瘤患者中观察到特异性 t(4;14)易位,导致 FGFR3 的组成型表达(PMID:17107900)。此外,在多达 70%的膀胱癌中观察到 FGFR3 的激活突变。其中,S249C 突变占有所有突变的 69%。
<i>NTRK1</i>	NTRK1 (神经营养性受体酪氨酸激酶 1) 蛋白是一种酪氨酸激酶受体, NTRK1 融合存在于多种肿瘤中, 虽然在常见肿瘤肺癌、结直肠癌中的发病率低于 5%, 而在罕见的肿瘤类型如婴儿纤维肉瘤 (infantile fibrosarcoma)、细胞型和混合型先天性中胚层肾病 (Cellular and mixed congenital mesoblastic nephroma)、分泌型乳腺癌 (secretory breast cancer, SBC)、涎腺腺样分泌癌 (mammary analogue secretory carcinoma, MASC) 中基因融合频率较高。《N Engl J Med》公布针对 17 种不同的肿瘤检出 NTRK 融合基因融合伙伴的情况, 在 25 例 NTRK1 中, 融合伙伴 LMNA 占 28.00% (7/25), TPM3 占 36.00% (9/25), IRF2BP2 占 8.00% (2/25), CTSC 占 8.00% (2/25), 其余融合伙伴 TPR, PDE4DIP, SQSTM1, TRIM63, PPL 各占 4.00% (1/25)。携带 NTRK1 融合的肿瘤可能对克唑替尼或一代 TRK 抑制剂如恩曲替尼 (Entrectinib) 和拉罗替尼 (Larotrectinib) 敏感。而 NTRK1 突变 G595R 可导致 entrectinib、larotrectinib 的获得性耐药, 但对第二代 TRK 抑制剂 LOXO-195 可能敏感。
<i>AR</i>	雄激素受体基因长 90kb, 编码的蛋白质有 3 个主要功能结构域组成: N 端结构域, DNA 结合结构域以及雄激素结合结构域。这一蛋白质是类固醇激素激活转录因子。在与激素配体结合后, 受体从辅助蛋白上解离, 转移到细胞核发生二聚化, 随后激活相关基因转录。雄激素受体基因包含了 2 个多态性的三核苷酸重复序列, 这些序列编码 N 端转录激活结构域的聚谷氨酸和聚甘氨酸通道。聚谷氨酸和聚甘氨酸通道从正常的 9~34 个重复扩增到 38~62 个重复后, 会引起脊髓延髓肌萎缩症(肯尼迪病)。
<i>ARID1A</i>	ARID1A 编码一种 SWI/SNF 家族蛋白, 具有非序列特异性 DNA 结合活性, 参与 DNA 的复制、转录、修复、重组等。在消化道肿瘤、妇科肿瘤、肺腺癌等多种肿瘤中存在频繁的基因突变。可能通过上调 P21、P53 及下调 c-Myc、E2F 反应基因等发挥抑癌作用。在胆道癌, 子宫内膜癌和肠癌等疾病中, 可能发生 ARID1A 的错义突变、无义突变、同义突变、移码删除和插入等变异。
<i>ATM</i>	ATM 和 RAD3 相关蛋白激酶(ATM and RAD3 related)可以感知 DNA 损伤, 并将 DNA 损伤信号传导到下游靶蛋白, 启动应激系统, 产生细胞周期阻滞, 从而完成 DNA 修复或启动细胞凋亡程序, 因此 ATM 和 ART 对维持细胞基因组的稳定和防止肿瘤的发生至关重要。PARP 抑制剂如奥拉帕尼有望用于治疗具有 DNA 修复基因突变的晚期前列腺癌患者, 因为奥拉帕尼已经获批用于治疗 BRCA 突变的卵巢癌, 而且多个临床试验显示对 BRCA 基因突变的乳腺癌也有效, 奥拉帕尼或许还有望治疗其它肿瘤中有 DNA 修复缺陷的患者。
<i>BRAF</i>	属于 KRAS 下游的 RAF 激酶家族的 BRAF 突变 (最常见为 V600E 突变) 大约占 NSCLC 患者的 1%-3%, 更常见于吸烟者。前瞻性试验 (BRF113928) 显示达拉非尼治疗 BRAF V600E 突变 NSCLC 患者的缓解率达到了 40%。加入 MEK 抑制剂曲美替尼能将总缓解率增至 63%。维罗非尼同样具有治疗活性。但 BRAF 的 G466V、G469A、Y472C 等突变的肿瘤对 BRAF 抑制剂不敏感。

<i>BRCA1</i>	BRCA1/2 是两种具有抑制恶性肿瘤发生的基因,在调节人体细胞的复制、遗传物质 DNA 损伤修复、细胞的正常生长方面有重要作用。在正常细胞中, BRCA1/2 表达帮助修复 DNA 损伤,而当 BRCA1/2 突变失活, DNA 损伤无法修复,增加了乳腺癌风险。BRCA1/2 基因的失活突变的患者可能对 PARP 抑制剂敏感。
<i>BRCA2</i>	BRCA1/2 是两种具有抑制恶性肿瘤发生的基因,在调节人体细胞的复制、遗传物质 DNA 损伤修复、细胞的正常生长方面有重要作用。在正常细胞中, BRCA1/2 表达帮助修复 DNA 损伤,而当 BRCA1/2 突变失活, DNA 损伤无法修复,增加了乳腺癌风险。BRCA1/2 基因的失活突变的患者可能对 PARP 抑制剂敏感。
<i>CDKN2A</i>	细胞周期依赖性激酶抑制基因(CDKN2A)为抑癌基因,通过可变剪切可以编码两种周期抑制蛋白 p16INK4a 和 p14ARF;进而通过 p16INK4a-CDK4(和 CDK6)-pRb 途径和 p14ARF-mdm2-p53 途径发挥细胞周期调控作用。携带 CDKN2A 缺失或失活突变的肿瘤患者可能对 CDK 类抑制剂敏感。
<i>EGFR</i>	EGFR (表皮生长因子受体)是原癌基因 <i>cerbB1</i> 的表达产物,是表皮生长因子受体 (HER) 家族成员之一,普遍表达于人体的表皮细胞和基质细胞,在膜信息转换中起重要作用,并在多种人类恶性肿瘤中高表达。其所介导的信号转导效应应具有多向性,包括增殖、迁移、细胞分化和内环境的稳定等,并与细胞的再生和恶性肿瘤的发生、发展密切相关。EGFR 基因的突变和扩增所导致的 EGFR 蛋白激酶功能异常或其相关信号通路中关键因子的活性或细胞定位异常。美国国家癌症综合网络 (NCCN)癌症治疗指南中明确指出 EGFR 突变,尤其是外显子 19 的缺失突变和外显子 21 的 L858R 突变,可导致 EGFR 通路过度激活,与肿瘤对酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼(易瑞沙)治疗敏感性有重要关系。因此 EGFR 的基因突变检测对于指导这些患者选择能否选用 TKIs 治疗具有重要意义。EGFR T790M 突变会导致病人对常见 EGFR 抑制剂特罗凯(厄洛替尼)和易瑞沙(吉非替尼)产生耐药性。EGFR 基因扩增或过表达可受益于 EGFR 单抗类药物。
<i>TP53</i>	TP53 是一个抑癌基因,位于 17 号染色体,由 11 个外显子组成,TP53 基因编码的 P53 蛋白是细胞生长、增殖和损伤修复的重要调节因子。细胞的 DNA 受损时,P53 蛋白阻止细胞停止于 G1/S 期,把损伤修复,如不能修复则促进细胞凋亡。TP53 基因可以在多个肿瘤类型里发生,TCGA 中 12 个肿瘤类型共计 3281 例肿瘤的检测中发现 TP53 的平均突变频率约为 42%。TP53 基因在约 90%的小细胞肺癌 (SCLC) 和约 50%的非小细胞肺癌 (NSCLC) 中发生改变。大部分 (70%-80%) 突变是错义突变,绝大多数影响了 DNA 结合结构域 (5-8 号外显子),偶见纯合型缺失。肺癌中 TP53 突变与吸烟有关,与非吸烟的肺癌患者相比,常在吸烟的肺癌患者中发现由烟草致癌物质导致的 G-T 的颠换。目前,美国 FDA 没有批准任何针对 TP53 的靶向药物,针对 TP53 突变的基因疗法、靶向肿瘤疫苗和抗癌药物正处于临床试验早期,这些药物包含 APR-246 (PRIMA-1 MET)、MK-1775、ALT-801、Kevetrin。有研究报道 KRAS 和 TP53 都突变的患者,使用 PD-1 抗体的有效率高达 33.3%。
<i>FGFR4</i>	成纤维细胞生长因子受体家族 (Fibroblast Growth Factor Receptor) 家族属于一类新的受体激酶家族,它包括由四种密切相关的基因所编码的四种受体亚型 (FGFR-1, 2, 3 和 4) 及一些异构分子,它们通过与成纤维细胞生长因子 (FGF) 和硫酸乙酰肝素形成三元复合物,进而引发一系列的信号传导途径,参与调节生物体内的生理过程。FGFR 表达失控会导致许多疾病的发生,其中最典型的

	就是肿瘤的发生和转移瘤的增长。而大量的骨骼疾病都与 FGFR 的基因突变有关。携带 FGFR 基因扩增或激活突变的肿瘤患者可能对 FGFR 抑制剂敏感。
<i>FLCN</i>	BHD 基因位于 17 号染色体(17p11.2), 也称 FLCN, 编码蛋白促卵泡激素(folliculin), 通过与腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)结合, 进而调节 mTOR 信号通路的活性。mTOR 是一种胞内丝/苏氨酸蛋白激酶, 在细胞生长、增殖、分化及细胞周期调控等多个方面起到重要作用。携带 FLCN 缺失、失活突变的肿瘤患者可能对 MTOR 类抑制剂敏感。
<i>JAK1</i>	JAK1 编码一种重要的酪氨酸激酶, 在干扰素 $\alpha/\beta/\gamma$ 信号转导中起到重要作用。肿瘤细胞中 JAK1 的表达能够使癌细胞从肿瘤组织中逃逸并侵染机体其他部位。在子宫内膜癌、大肠癌和胃癌等疾病中, JAK1 常发生融合、重排、错义突变、无义突变、同义突变、移码删除和插入等变异。
<i>JAK2</i>	JAK2 是一个原癌基因, 激活了的 JAK2/STAT 信号通路参与了肿瘤的发生、发展、血管新生、侵袭和转移等多个环节, 参与 II 型细胞因子受体家族的信号转导, 是催乳素受体组成成分, 为机体响应 γ 干扰素所必需。JAK2 突变涉及红细胞增多、原发性血小板增多、骨髓纤维化以及其他骨髓增生性疾病。携带 JAK 激活突变的肿瘤患者可能对 JAK 抑制剂如卢索替尼(Ruxolitinib)敏感。
<i>JAK3</i>	JAK3 为酪氨酸蛋白激酶家族成员,研究证实其参与 JAK-STAT 通路信号传递,JAK3 活性的改变是类风湿性关节炎等疾病发病的一个重要的诱因。JAK3 活性的调控在多种疾病的治疗中起着至关重要的作用,针对该激酶的抑制剂已经有许多相关研究,数种抑制剂表现出了很好的 JAK3 选择性和抑制活性,托法替尼等抑制剂已经通过了临床试验,被批准用于类风湿性关节炎的治疗中。
<i>MET</i>	MET 是一个原癌基因, 其编码蛋白产物为 c-MET 为肝细胞生长因子受体, 具有酪氨酸激酶活性, 与多种癌基因产物和调节蛋白相关, 参与细胞信号转导, 细胞骨架重排, 是细胞增殖分化的重要因素。MET 基因扩增能活化 EGFR 信号转导先后的 ERBB3/PI3K/AKT 信号通路, 促进肿瘤细胞生长, 抑制其凋亡, 引发肿瘤细胞对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的耐药。小分子抑制剂克唑替尼 (Crizotinib) 对 MET 基因扩增的肺癌细胞具有显著的抗肿瘤活性。
<i>MTOR</i>	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 在细胞生长、增殖、分化、细胞周期调控等多个方面起到重要作用。近年来发现 mTOR 相关的信号通路复杂且涉及面广泛, 其中多个元素的调控异常都与肿瘤的发生密切相关。mTOR 抑制剂能够抑制由于该信号通路异常引起的癌基因的转化、肿瘤的生长和肿瘤血管生成。
<i>NF1</i>	NF1 基因是最早被发现的肿瘤抑制基因之一, 它是一个 GAP 蛋白 (GTPase-activating protein) 。NF1 基因缺失突变会提高 RAS 蛋白的活性, 后者通过 RAS 介导的信号转导途径导致细胞的过度生长、增殖和癌变。大约一半的神经纤维瘤患者具有 NF1 基因缺失突变。携带 NF1 基因缺失突变的肿瘤患者可能对 PI3K 或 MEK 信号通路抑制剂 (如 PD0325901) 敏感。
<i>NFE2L2</i>	NFE2L2 编码转录因子蛋白, 属于亮氨酸拉链蛋白家族。这一蛋白可调控抗氧化响应元件, 促进免疫应答如炎症反应等。在食道癌、肝癌和肺癌等疾病中, 可能发生 NFE2L2 错意突变、无义突变、同义突变、同框插入和删除等变异。

<i>NRAS</i>	NRAS 是一个原癌基因，其激活突变与肿瘤发生具有密切关系，编码蛋白为 p21Ras；p21 是一种膜结合 G 蛋白，参与信号传导途径。在正常细胞中，Ras 以非活化状态（GDP 结合型）存在，当受到外源信号刺激，Ras 发生磷酸化，构象改变而成为活化的 GTP 结合型，刺激下游信号传导，导致肿瘤的发生。RAS 基因最常见的激活方式为编码区内点突变。NRAS 基因突变主要位于第 12、13、61 位密码子，其中尤以第 61 位密码子突变率最高。这些位点的致癌性点突变通过突变导致编码的 Ras 蛋白构型改变，降低 RAS 蛋白水解 GTP 为 GDP 的能力，其结果导致 RAS 蛋白与 GTP 持续性结合处于功能持续活化状态，引起下游 Raf-Mek-Erk 增殖和 P13K-Akt 抗凋亡信号传导通路持续性激活，使细胞产生不依赖于生长因子的恶性增殖，从而最终导致肿瘤的发生。NRAS 基因突变与直肠癌、自身免疫淋巴细胞增生症、Noonan 综合症以及青少年髓单核细胞白血病相关。携带 NRAS 的肿瘤患者可能对 RAF 抑制剂和 MEK 抑制剂敏感。
<i>PDGFRA</i>	PDGFRA 基因编码的蛋白质是血小板衍生生长因子受体，为一种单链跨膜糖蛋白，与 KIT 同属于酪氨酸蛋白激酶家族，且结构相似。PDGFRA 与配体 PDGF 结合后形成受体配体复合物并活化 PDGFRA，从而激活磷脂酰肌醇，cAMP 及多种蛋白质的磷酸化途径，通过各种信号转导将有丝分裂等信号传入细胞核，诱导基因表达，促进 DNA 合成，引起细胞分裂和增殖。PDGFRA 基因突变主要发生于外显子 12 和 18。12 号外显子突变为敏感突变，PDGFRA 基因 18 外显子 D842V 突变是导致胃肠道间质瘤患者对伊马替尼耐药的主要原因。
<i>PIK3CA</i>	PIK3CA 是原癌基因，编码产物为 3-磷脂酰肌醇激酶 I3K 的催化亚基 p110α，可参与多种细胞生理功能调节例如细胞存活和凋亡等。PIK3CA 激酶结构域突变导致组成型激活，并激活下游通路，可使肿瘤细胞凋亡减少，浸润性增加，被认为与结直肠癌发生、抗 EGFR 治疗耐药有关。携带 PIK3CA 激活突变的肿瘤患者可能对 PI3K/AKT/MTOR 信号通路抑制剂敏感。
<i>PTEN</i>	PTEN 是一个广泛的肿瘤抑制因子，可以通过它的磷脂酶活性反作用于 PI3K 信号通路，抑制 MAPK 通路。PTEN 含有磷酸酶结构，其中 C2 结构受损可导致 PTEN 抑制胶质瘤细胞生长的活性降低。PTEN 的下游有一个 P53 直接结合元件，此元件对 P53 激活 PTEN 是必须的，同时也存在防止 PTEN 持续表达的 P53 非依赖性元件。与 P53 突变细胞系相比，P53 野生型更能提高 PTEN 的表达水平。携带 PTEN 失活突变的肿瘤患者可能对 PI3K 或 PARP 抑制剂敏感。
<i>STK11</i>	STK11 是一个肿瘤抑制基因。STK11 负调控 mTOR 信号通路，其蛋白功能缺失或失活会导致信号通路持续激活。多项研究显示，STK11 缺陷型肿瘤 mTOR 信号通路激活，从而可能对 mTOR 抑制剂敏感。STK11 也是 AMPK 信号通路的上游激酶。STK11 激活 AMPK，可在能量和营养缺乏的时，起到抑制细胞生长的作用。
<i>TERT</i>	TERT 编码端粒逆转录酶具有逆转录活性，这一蛋白参与端粒重复序列 TTAGGG 复制，属于端粒酶原件，而端粒酶保护染色体两端，维持细胞寿命。多项研究证明 TERT 基因启动子序列突变与多种肿瘤相关，突变导致 TERT 启动子区域出现特异性转录因子的新的结合位点，致使转录活性增加，从而提高 TERT 的表达，造成癌细胞无限增殖的特性。研究发现脑胶质瘤患者中 TERT 基因启动子区常发生特征性突变，C288T 和 C250T，突变率为 55%，且该区域的突变与患者的预后相关。可根据 TERT 突变对患者进行分子分型和预后判断。

<i>TSC1</i>	TSC1 基因的表达产物(TSC1)与 TSC2 基因的表达产物(TSC2)结合,形成 TSC1/TSC2 复合物。TSC1/TSC2 复合物通过其 GTPase 活化蛋白活性负调控 Rheb,而间接地抑制 mTOR。抑癌基因 TSC1 或 TSC2 突变可导致 TSC1/TSC2 复合物功能丢失,最终引起 mTOR 的异常活化和不受控制的细胞生长和细胞增殖。携带 TSC1 失活突变的肿瘤患者可能对 mTOR 通路抑制剂敏感。
<i>TSC2</i>	TSC1 基因的表达产物(TSC1)与 TSC2 基因的表达产物(TSC2)结合,形成 TSC1/TSC2 复合物。TSC1/TSC2 复合物通过其 GTPase 活化蛋白活性负调控 Rheb,而间接地抑制 mTOR。抑癌基因 TSC1 或 TSC2 突变可导致 TSC1/TSC2 复合物功能丢失,最终引起 mTOR 的异常活化和不受控制的细胞生长和细胞增殖。携带 TSC1 失活突变的肿瘤患者可能对 mTOR 通路抑制剂敏感。
<i>VHL</i>	抑癌基因 VHL 突变可导致 VHL 综合征。肿瘤抑制蛋白 VHL 可与多种底物特别是低氧诱导因子相互作用。VHL 突变所致的 HIF 活化,导致肿瘤血管生成、肿瘤细胞增多,与肾细胞癌的发生、发展密切相关,可作为肾细胞癌潜在治疗靶点之一。
<i>SLIT2</i>	SLIT2 编码分泌的糖蛋白的神经导向因子 Slit 家族的成员, 其是免疫球蛋白受体的 Robo 家族的配体。神经导向因子 Slit 家族在轴突引导和神经元迁移中起高度保守的作用, 并且在包括白细胞迁移在内的其他细胞迁移过程中也可能具有功能。神经导向因子 Slit 家族的成员的特征在于 N 端信号肽, 四个富含亮氨酸的重复序列, 九个表皮生长因子重复序列和一个 C 端半胱氨酸结构域。

多靶点药物治疗方案

癌种	NMPA/NMPA/指南推荐药物	治疗方案选择	药物机制	使用范围
肝癌	索拉非尼	一线	抗血管生成	1. 不可切除不可移植的肝癌患者
	仑伐替尼	一线		2. 局部肿瘤或局部肿瘤仅伴较小肝外转移的肿瘤患者
	瑞戈非尼	二线		3. 远处转移或浸润性肝脏肿瘤
	卡博替尼	二线	c-Met/ RET/ c-Kit/ 抗血管生成	若疾病进展可考虑 接受过索拉非尼治疗的晚期肝细胞癌患者

主要药物简介

药品名	适应症
仑伐替尼(Lenvatinib)	仑伐替尼获 FDA 批准,用于治疗复发或晚期及放射性碘难治的分化型甲状腺癌,联合依维莫司,用于既往接受抗血管生成治疗的晚期肾细胞癌,及用于一线治疗不可切除的肝癌。仑伐替尼是一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,具有独特的结合模式,可选择性抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体激酶活性,此外还可抑制参与肿瘤增殖的其他促血管生成和致癌信号通路相关的酪氨酸激酶。
卡博替尼(Cabozantinib)	卡博替尼获 FDA 批准,用于治疗进行性、转移性甲状腺髓样癌;用于治疗晚期肾癌;用于二线治疗晚期肝癌。 卡博替尼是一种多受体酪氨酸激酶抑制剂。
瑞戈非尼(Regorafenib)	瑞戈非尼于 2012 年 9 月 27 日获 FDA 批准上市,联合化疗药物治疗转移结直肠癌或部晚期、不可切除或转移的胃肠道间质瘤,以及对索拉非尼耐药的肝癌患者,2015 年销售额为 3.47 亿美元。 瑞戈非尼是一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,这些激酶与肿瘤细胞血管生成、细胞增殖和微环境相关。
ATG-008	2018 年 6 月,德琪医药宣布,公司开发的用于治疗晚期肝细胞癌(HCC)的一类新药 ATG-008 通过国家药品监督管理局的新药研究申请审评,顺利获得临床批件。ATG-008 是中国首个作用于 mTOR 通路的新一代 TORC1/TORC2 激酶双靶点抑制剂,作为“特殊审批程序”重点支持的国家 1 类新药,此次顺利获批,充分体现了国家对抗肿瘤创新药物的支持。
纳武利尤单抗(Nivolumab)	纳武利尤单抗(Nivolumab)是一种单克隆抗体,作为程序性死亡受体 1 (PD-1) 阻断剂,能结合 PD-1 并解除 PD-1 通路对 T 细胞的抑制作用。 纳武单抗获 FDA 批准,用于多种肿瘤治疗,具体如下: 1. 单药或者联合伊匹单抗治疗不可切除或转移性黑色素瘤; 2. 铂类化疗期间或者化疗后仍然进展的晚期转移性非小细胞肺癌; 3. 既往接受抗血管生成治疗的晚期或转移性肾细胞癌; 4. 自体造血干细胞移植(HSCT)后复发或进展的经典霍奇金淋巴瘤; 5. 铂类化疗期间或者化疗后仍然进展或者复发转移性的头颈部鳞状细胞癌。 6. 铂类化疗期间或者化疗后仍然进展或者复发的局部晚期或转移性尿路上皮癌。 7. 微卫星不稳定(MSI)或者错配修复缺陷(dMMR)的转移性结直肠癌。 8. 索拉非尼治疗后的肝癌
索拉非尼(Sorafenib)	甲苯磺酸索拉非尼是一种新型多靶点抗肿瘤药物,由德国拜耳制药公司研制成

	功,可同时作用于肿瘤细胞和肿瘤血管。它具有双重的抗肿瘤作用:既可通过阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖,还可通过抑制 VEGF 和血小板衍生生长因子(PDGF)受体而阻断肿瘤新生血管的形成,间接地抑制肿瘤细胞的生长。 在临床前动物试验中显示了广泛的抗肿瘤活性。在美国和欧洲进行的治疗晚期肾癌的 III 期随机临床研究中, 903 例接受过一次系统治疗(生物免疫或化疗)失败的晚期肾癌病人随机分为两组,一组接受甲苯磺酸索拉非尼(简称 Sorafenib),另一组接受安慰剂治疗。中期分析时已发生 222 例死亡事件,结果表明两组的客观有效率分别为 10%和 2%,另分别有 74%和 53%的病人肿瘤保持稳定。VEGF 与 VEGFR2 基于多态性可能与索拉非尼的疗效有关。
依维莫司(Everolimus)	适用于用舒尼替尼[sunitinib]或索拉非尼[sorafenib]治疗失败后晚期肾细胞癌患者的治疗。国外多中心随机双盲安慰剂对照 III 期临床研究 RECORD-1,评价了依维莫司对 mRCC 的疗效,结果显示,安慰剂组中位 PFS 为 1.9 个月,依维莫司治疗组中位 PFS 为 4.9 个月,依维莫司治疗组中位 PFS 延长显著。依维莫司的疗效可能与 PIK3CA,KRAS 等基因的突变状态有关。
Tibosovo (ivosidenib)	Ivosidenib 获 FDA 批准,适用于治疗有 IDH1 突变的复发性或难治性急性髓系白血病的成人患者。Ivosidenib 是一种口服 IDH1 酶抑制剂,对于 6-10%的 AML 患者, IDH1 酶突变会阻断正常的血液干细胞分化,从而导致急性白血病的发生。 Agios Pharmaceuticals 公司公布,其抗癌药物 Tibsovo (ivosidenib) 的一项全球临床 3 期试验达到主要终点。携带 IDH1 基因突变的胆管癌患者经化疗后采用 Tibosovo (ivosidenib) 治疗,无进展生存期相比安慰剂组有显著改善。
Pemazyre (pemigatinib)	Pemigatinib 是一种具有抗肿瘤活性的小分子激酶抑制剂。能够抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFRs),即激活肿瘤细胞信号通路的酪氨酸激酶受体。 2020 年 4 月,美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 Incyte 公司的 Pemazyre (pemigatinib) 上市,用于靶向治疗携带 FGFR2 基因融合或重排的局部晚期或转移性胆管癌成人患者。

MMR 基因与林奇综合征 (Lynch Syndrome, LS) 的关系

林奇综合征 (Lynch Syndrome, LS) 是遗传性结直肠癌中最常见的类型,是一类常染色体显性遗传病,具有发病年龄早、多处组织出现肿瘤、错配修复基因的胚系突变/微卫星不稳定的特点 [PMID:14970275, 28693799] (Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 3.2017)。LS 是指那些既有临床家族史表型,又有错配修复基因胚系突变 (MMR 相关基因突变) 的病例,而那些符合各类临床家系标准但未检测到错配修复基因种系突变的则命名为家族性结直肠癌 X 型。结直肠癌是 LS 中最常见的恶性肿瘤类型,其次为子宫内膜癌,还可见胃癌、卵巢癌、泌尿系统肿瘤、小肠癌等其他部位肿瘤。

参考文献

1. Chang, C., et al., Androgen receptor (AR) differential roles in hormone-related tumors including prostate, bladder, kidney, lung, breast and liver. *Oncogene*, 2014. 33(25): p. 3225.
2. Lichner, Z., et al., The chromatin remodeling gene ARID1A is a new prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. *The American journal of pathology*, 2013. 182(4): p. 1163-1170.
3. Tavera-Tapia, A., et al., Almost 2% of Spanish breast cancer families are associated to germline pathogenic mutations in the ATM gene. *Breast cancer research and treatment*, 2017. 161(3): p. 597-604.
4. Hyman, D.M., et al., Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(8): p. 726-736.
5. Henneman, L., et al., Selective resistance to the PARP inhibitor olaparib in a mouse model for BRCA1-deficient metaplastic breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015. 112(27): p. 8409-8414.
6. Tung, N., et al., Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*, 2015. 121(1): p. 25-33.
7. Campa, D., et al., Common germline variants within the CDKN2A/2B region affect risk of pancreatic neuroendocrine tumors. *Scientific reports*, 2016. 6: p. 39565.
8. Sequist, L.V., et al., Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(18): p. 1700-1709.
9. Jnne, P.A., et al., AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(18): p. 1689-1699.
10. Calles, A., et al., Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-mutant lung cancer. *Journal of thoracic oncology*, 2015. 10(12): p. 1726-1735.
11. Pfirschke, C., et al., Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy. *Immunity*, 2016. 44(2): p. 343-354.
12. Bange, J., et al., Cancer progression and tumor cell motility are associated with the FGFR4 Arg388 allele. *Cancer research*, 2002. 62(3): p. 840-847.
13. Wada, S., et al., The tumor suppressor FLCN mediates an alternate mTOR pathway to regulate browning of adipose tissue. *Genes Dev*, 2016. 30(22): p. 2551-2564.
14. Xiong, H., et al., Inhibition of JAK1, 2/STAT3 signaling induces apoptosis, cell cycle arrest, and reduces tumor cell invasion in colorectal cancer cells. *Neoplasia*, 2008. 10(3): p. 287-297.
15. Rosso, V., et al., A novel assay to detect calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Oncotarget*, 2016.
16. Roskoski, R., Jr., Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res*, 2016. 111: p. 784-803.
17. Erlmeier, F., et al., c-Met in chromophobe renal cell carcinoma. *Med Oncol*, 2017. 34(2): p. 15.
18. Adjei, A.A., et al., Efficacy in selected tumor types in a phase I study of the c-MET inhibitor ARQ 197 in combination with sorafenib. *J Clin Oncol*, 2011. 29(15_suppl): p. 3034.
19. Kassem, L. and O. Abdel-Rahman, Targeting mTOR pathway in gynecological malignancies: Biological rationale and systematic review of published data. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016. 108: p. 1-12.
20. Listernick, R., Predicting which NF1 optic pathway gliomas will require treatment. *Neurology*, 2016. 87(23): p. 2389-2390.
21. Sparaneo, A., F.P. Fabrizio, and L.A. Muscarella, Nrf2 and Notch Signaling in Lung Cancer: Near the Crossroad. *Oxid Med Cell Longev*, 2016. 2016: p. 7316492.
22. Done, A.J. and T. Traustadottir, Nrf2 mediates redox adaptations to exercise. *Redox Biol*, 2016. 10: p. 191-199.

-
23. Ozturk Sari, S., et al., BRAF, NRAS, KIT, TERT, GNAQ/GNA11 mutation profile analysis of head and neck mucosal melanomas: a study of 42 cases. *Pathology*, 2017. 49(1): p. 55-61.
 24. Summers, M., et al., BRAF and NRAS locus specific variants have different outcomes on survival to colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2016.
 25. Mohammad, S., et al., Imatinib-sensitive myeloid neoplasm with low allele burden of FIP1L1-PDGFR α fusion gene in an elderly patient. *Geriatr Gerontol Int*, 2016. 16(12): p. 1346-1348.
 26. Heinrich, M.C., et al., The effect of crenolanib (CP-868596) on phosphorylation of the imatinib-resistant D842V PDGFR α activating mutation associated with advanced gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*, 2011. 29(15_suppl): p. 10012.
 27. McGowan, M., et al., PIK3CA mutations as prognostic factor in squamous cell lung carcinoma. *Lung Cancer*, 2017. 103: p. 52-57.
 28. Palomba, G., et al., Heterogeneous prevalence of mutations in KRAS, BRAF, and PIK3CA genes among Sardinian patients with colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2011. 29(15_suppl): p. e14100.
 29. Perez, E.A., et al., Effect of PTEN protein expression on benefit to adjuvant trastuzumab in early-stage HER2+ breast cancer in NCCTG adjuvant trial N9831. *J Clin Oncol*, 2011. 29(15_suppl): p. 10504.
 30. Kim, N., et al., Cardiac glycosides display selective efficacy for STK11 mutant lung cancer. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 29721.
 31. Selivanova, L.S., K.S. Volganova, and A.Y. Abrosimov, [Telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations in the tumors of human endocrine organs: Biological and prognostic value]. *Arkh Patol*, 2016. 78(1): p. 62-8.
 32. Brakemeier, S., F. Bachmann, and K. Budde, Treatment of renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex (TSC) patients. *Pediatr Nephrol*, 2016.
 33. Potter, S.L., et al., Renal cell carcinoma harboring somatic TSC2 mutations in a child with methylmalonic acidemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2016.
 34. Vanharanta, S., et al., Epigenetic expansion of VHL-HIF signal output drives multiorgan metastasis in renal cancer. *Nature medicine*, 2013. 19(1): p. 50-56.
 35. Mohseni, M. and B. H. Park (2010). "PIK3CA and KRAS mutations predict for response to everolimus therapy: now that's RAD001." *J Clin Invest* 120(8): 2655-2658.
 36. Flaherty, K. T., J. B. Manola, et al. (2015). "BEST: A Randomized Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma--A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804)." *J Clin Oncol* 33(21): 2384-2391.
 37. Grandinetti, C. A. and B. R. Goldspiel (2007). "Sorafenib and sunitinib: novel targeted therapies for renal cell cancer." *Pharmacotherapy* 27(8): 1125-1144.
 38. Narayan, V. and N. B. Haas (2016). "Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma: patient selection and perspectives." *Int J Nephrol Renovasc Dis* 9: 65-72.
 39. Burotto, M., M. Edgerly, et al. (2017). "A Phase II Multi-Center Study of Bevacizumab in Combination with Ixabepilone in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma." *Oncologist* 22(8): 888-e884.
 40. Pili, R., G. Liu, et al. (2017). "Combination of the histone deacetylase inhibitor vorinostat with bevacizumab in patients with clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, single-arm phase I/II clinical trial." *Br J Cancer* 116(7): 874-883.
 41. Struss, W. J. and P. C. Black (2017). "Commentary on: Adjuvant Sunitinib in High-risk Renal-cell Carcinoma After Nephrectomy." *Urology* 105: 13.
 42. Cai, W., W. Kong, et al. (2017). "Comparison of efficacy, safety, and quality of life between sorafenib and sunitinib as first-line therapy for Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma." *Chin J Cancer* 36(1):

43. Garrett M Frampton et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nature Biotechnology* 31,1023–1031/(2013).
44. Ton N. Schumacher¹, Robert D. Schreiber², Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 03 Apr 2015:Vol. 348, Issue 6230, pp. 69-74.
45. Naiyer A. Rizvi et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 03 Apr 2015:Vol. 348, Issue 6230, pp. 124-128.
46. Jonathan E Rosenberg et al. 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* Volume 387, No. 10031, p1909–1920, 7 May 2016.
47. Alexandra Snyder et al. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:2189-2199 December 4, 2014.
48. Zhu, Y. J., H. B. Zhang, et al. (2017). "Quantitative cell-free circulating EGFR mutation concentration is correlated with tumor burden in advanced NSCLC patients." *Lung Cancer* 109: 124-127.
49. Birkbak, N. J., B. Kochupurakkal, et al. (2013). "Tumor mutation burden forecasts outcome in ovarian cancer with BRCA1 or BRCA2 mutations." *PLoS One* 8(11): e80023.
50. An, S. et al. A-Raf: A new star of the family of raf kinases. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* 50, 520-531, doi:10.3109/10409238.2015.1102858 (2015).
51. Chou, W. C. et al. Genes involved in angiogenesis and mTOR pathways are frequently mutated in Asian patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *International journal of biological sciences* 12, 1523-1532, doi:10.7150/ijbs.16233 (2016).
52. Williamson, C. T. et al. ATR inhibitors as a synthetic lethal therapy for tumours deficient in ARID1A. *Nature communications* 7, 13837, doi:10.1038/ncomms13837 (2016).
53. Shang, L. et al. Mutations in ARID2 are associated with intellectual disabilities. *Neurogenetics* 16, 307-314, doi:10.1007/s10048-015-0454-0 (2015).
54. Manceau, G. et al. Recurrent inactivating mutations of ARID2 in non-small cell lung carcinoma. *International journal of cancer* 132, 2217-2221, doi:10.1002/ijc.27900 (2013).
55. Anvarian, Z. et al. Axin cancer mutants form nanoaggregates to rewire the Wnt signaling network. *Nature structural molecular biology* 23, 324-332, doi:10.1038/nsmb.3191 (2016).
56. Yang, E. et al. Wnt pathway activation by ADP-ribosylation. *Nature communications* 7, 11430, doi:10.1038/ncomms11430 (2016).
57. Falchook, G. S. et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet. Oncology* 13, 782-789, doi:10.1016/s1470-2045(12)70269-3 (2012).
58. Hyman, D. M. et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *The New England journal of medicine* 373, 726-736, doi:10.1056/NEJMoa1502309 (2015).
59. Tutt, A. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet (London, England)* 376, 235-244, doi:10.1016/s0140-6736(10)60892-6 (2010).
60. Mitsuiki, N. et al. Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses. *International journal of hematology* 101, 305-313, doi:10.1007/s12185-015-1732-1 (2015).
61. Zhang, J. B. et al. Peritumoral Cbl is a strong independent prognostic marker after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 6, 40223-40234, doi:10.18632/oncotarget.5540 (2015).
62. Tsai, M. C. et al. DDR2 overexpression in urothelial carcinoma indicates an unfavorable prognosis: a large cohort study. *Oncotarget*, doi:10.18632/oncotarget.12912 (2016).
63. Hynes, N. E. Lane, H. A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nature reviews*.

Cancer 5, 341-354, doi:10.1038/nrc1609 (2005).

64. Yarden, Y. Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews. Molecular cell biology* 2, 127-137, doi:10.1038/35052073 (2001).
65. Macdonald, J. et al. Development of a bi-functional aptamer targeting the transferrin receptor and EpCAM for the treatment of brain cancer metastases. *ACS chemical neuroscience*, doi:10.1021/acscchemneuro.6b00369 (2016).
66. Li, Y., Farmer, R. W., Yang, Y. Martin, R. C. Epithelial cell adhesion molecule in human hepatocellular carcinoma cell lines: a target of chemoresistance. *BMC cancer* 16, 228, doi:10.1186/s12885-016-2252-y (2016).
67. Wang, L. et al. Expression of EphA2 protein is positively associated with age, tumor size and Fuhrman nuclear grade in clear cell renal cell carcinomas. *International journal of clinical and experimental pathology* 8, 13374-13380 (2015).
68. Amato, K. R. et al. EPHA2 Blockade Overcomes Acquired Resistance to EGFR Kinase Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Res* 76, 305-318, doi:10.1158/0008-5472.can-15-0717 (2016).