

|     |                    |
|-----|--------------------|
| P01 | 受检者信息              |
| P01 | 样本信息               |
| P01 | 检测结果小结             |
| P02 | 靶向治疗和预后耐药相关检测结果    |
| P02 | 可能具有临床意义的体细胞变异     |
| P03 | 可能具有临床意义的生殖系变异     |
| P04 | FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果 |
| P05 | 可能获益的治疗方式          |
| P06 | 免疫治疗相关检测结果         |
| P06 | 免疫治疗相关检测结果汇总       |
| P08 | PD-L1免疫组化检测结果      |
| P09 | 受检者突变负荷分析结果        |
| P10 | 微卫星检测结果            |
| P11 | 化疗相关检测结果           |
| P12 | 临床意义不明变异           |
| P13 | 结果详细解读             |
| P13 | 体细胞变异检测结果详细解读      |
| P15 | 生殖系变异检测结果详细解读      |
| P16 | PD-L1检测结果详细解读      |
| P18 | 突变负荷检测结果详细解读       |
| P20 | 微卫星检测结果详细解读        |
| P21 | 免疫治疗相关药物           |
| P24 | 可能获益的临床试验          |
| P31 | 产品基因详细列表           |
| P32 | 产品声明               |
| P33 | 参考文献               |



## 受检者信息

## 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。
3. 采用大血样对照时TMB计算可能会受影响。

## 检测结果小结

| 检测意义        | 检测项目             | 检测结果                       |
|-------------|------------------|----------------------------|
| 靶向治疗和预后耐药相关 | 可能具有临床意义的体细胞变异   | 5                          |
|             | 可能具有临床意义的生殖系变异   | 0                          |
| 免疫治疗        | PD-L1免疫组化检测结果    | 阴性 (0%)                    |
|             | 突变负荷 (Muts / Mb) | 17.74<br>高<br>低于6%的原发性肝癌患者 |
|             | 微卫星检测结果          | MSS                        |
|             | 疗效正相关基因          | 详见第P06 页注解                 |
|             | 疗效负相关基因          | 详见第P06 页注解                 |
| 化疗          | 化疗相关检测结果         | 详见第P11 页注解                 |

靶向治疗和预后耐药相关检测结果

| 可能具有临床意义的体细胞变异 |                    |              |                           |                           |               |
|----------------|--------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------|
| 基因             | 检测结果               | 突变丰度<br>/拷贝数 | 在混合性肝细胞和胆管<br>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<br>的临床试验 |
| KIT            | 拷贝数增加              | 5            | 无                         | 尼洛替尼<br>(FDA已批准, NMPA已批准) | 有             |
|                |                    |              |                           | 索拉非尼<br>(FDA已批准, NMPA已批准) |               |
|                |                    |              |                           | 达沙替尼<br>(FDA已批准, NMPA已批准) |               |
|                |                    |              |                           | 瑞戈非尼<br>(FDA已批准, NMPA已批准) |               |
|                |                    |              |                           | 培唑帕尼<br>(FDA已批准, NMPA已批准) |               |
|                |                    |              |                           | 舒尼替尼<br>(FDA已批准, NMPA已批准) |               |
|                |                    |              |                           | 伊马替尼<br>(FDA已批准, NMPA已批准) |               |
| APC            | p.R1450*<br>Exon16 | 7.01%        | 无                         | 无                         | 无             |
| FUBP1          | p.R359*<br>Exon13  | 20.63%       | 无                         | 无                         | 无             |
| ARID2          | p.R253*<br>Exon7   | 41.53%       | 无                         | 无                         | 无             |
| TP53           | p.K164*<br>Exon5   | 44.38%       | 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NMPA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。

| 可能有临床意义的生殖系变异 |      |     |      |
|---------------|------|-----|------|
| 基因            | 检测结果 | 基因型 | 临床意义 |

无

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. 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。
- 3. 均为致病性或可能致病性突变。

FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果

| 检测基因                 | 诊断意义（2019年NCCN指南）                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 检测结果   |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>ALK</b>           | FDA批准ALK抑制剂克唑替尼、塞瑞替尼和阿来替尼用于治疗ALK重排阳性的非小细胞肺癌。FDA批准Brigatinib、lorlatinib用于经ALK抑制剂治疗后疾病进展的ALK重排阳性的转移性非小细胞肺癌患者。                                                                                                                                                                                                            | 未检测到变异 |
| <b>BRAF</b>          | FDA 批准BRAF抑制剂维莫非尼、达拉非尼和Encorafenib、MEK抑制剂曲美替尼、卡比替尼和Binimetinib用于治疗BRAF V600突变的黑色素瘤。FDA批准纳武利尤单抗用于治疗BRAF V600野生型或者BRAF V600突变的不可切除或转移性黑色素瘤。FDA批准BRAF抑制剂达拉非尼和MEK抑制剂曲美替尼联合用于BRAF V600E突变的转移性非小细胞肺癌，NCCN指南建议，达拉非尼和曲美替尼联用不耐受的情况下可选择维莫非尼或达拉非尼单药治疗 <sup>1, 2, 3, 4</sup> 。NCCN指南指出，携带BRAF V600E变异的结直肠癌患者，可能无法从帕尼单抗或西妥昔单抗治疗中获益。 | 未检测到变异 |
| <b>BRCA1</b>         | FDA批准PARP抑制剂奥拉帕利用于BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异的卵巢癌患者、BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异且HER2阴性的转移性乳腺癌患者。Rucaparib（RUBRACA）用于携带BRCA1/2生殖系或者体细胞有害突变的晚期卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者。Talazoparib用于携带BRCA生殖系有害或疑似有害变异、HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者。                                                                                                                | 未检测到变异 |
| <b>BRCA2</b>         | FDA批准PARP抑制剂奥拉帕利用于BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异的卵巢癌患者、BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异且HER2阴性的转移性乳腺癌患者。Rucaparib（RUBRACA）用于携带BRCA1/2生殖系或者体细胞有害突变的晚期卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者。Talazoparib用于携带BRCA生殖系有害或疑似有害变异、HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者。                                                                                                                | 未检测到变异 |
| <b>CD274 (PD-L1)</b> | FDA批准帕博利珠单抗一线用于PD-L1阳性（肿瘤细胞阳性率≥50%）的转移性非小细胞肺癌；或用于含铂药物化疗后疾病进展的、PD-L1阳性（肿瘤细胞阳性率≥1%）转移性非小细胞肺癌。FDA批准帕博利珠单抗二线或多线用于PD-L1阳性（总阳性率≥1%）的复发性局部晚期或转移性胃癌或胃食管结合腺癌的患者。FDA批准帕博利珠单抗用于PD-L1表达阳性（CPS≥1）的化疗后进展、复发或转移的宫颈癌，以及PD-L1阳性（CPS≥10）的不适合顺铂类治疗的晚期或转移性尿路上皮癌。FDA批准阿特珠单抗用于PD-L1表达阳性（肿瘤浸润免疫细胞阳性率≥5%）的不适合顺铂类治疗的晚期或转移性尿路上皮癌。                | 未检测到变异 |
| <b>EGFR</b>          | FDA 批准EGFR抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、dacomitinib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，阿法替尼用于携带EGFR非耐药性突变的转移性非小细胞肺癌，奥希替尼用于一线治疗EGFR L858R或19号外显子缺失的非小细胞肺癌患者，T790M突变的非小细胞肺癌患者。                                                                                                                                                            | 未检测到变异 |
| <b>ERBB2 (HER2)</b>  | FDA 批准HER2单抗曲妥珠和帕妥珠、HER2/EGFR抑制剂拉帕替尼和来那替尼、抗体耦联微管抑制剂T-DM1 (Ado-Trastuzumab Emtansine)用于治疗HER2阳性的乳腺癌。CFDA批准HER2/EGFR抑制剂吡咯替尼用于治疗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，T-DM1可用于HER2突变的非小细胞肺癌 <sup>5</sup> 。                                                                                                     | 未检测到变异 |
| <b>KIT</b>           | 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。NCCN指南建议，伊马替尼可用于KIT激活突变的黑色素瘤 <sup>6, 7, 8</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                       | 拷贝数增加  |
| <b>KRAS</b>          | 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。肺癌中，KRAS突变与EGFR TKI 原发耐药相关 <sup>9</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                       | 未检测到变异 |
| <b>MET</b>           | 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 <sup>10, 11, 12, 13</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                                      | 未检测到变异 |
| <b>NRAS</b>          | 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 |
| <b>PDGFRA</b>        | NCCN指南建议，伊马替尼可用于PDGFRA突变（D842V除外）的胃肠道间质瘤。达沙替尼可用于携带PDGFRA D842V突变、对伊马替尼耐药的胃肠道间质瘤 <sup>14, 15</sup> 。                                                                                                                                                                                                                    | 未检测到变异 |
| <b>RET</b>           | 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 <sup>16, 17, 18</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                                               | 未检测到变异 |
| <b>ROS1</b>          | FDA批准克唑替尼用于ROS1重排阳性的非小细胞肺癌。NCCN指南建议，克唑替尼（首选）或塞瑞替尼 用于ROS1重排的非小细胞肺癌。                                                                                                                                                                                                                                                     | 未检测到变异 |

## 可能获益的治疗方式

## FDA/NMPA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/NMPA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                                                                                                          |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 维全特Votrient<br>培唑帕尼Pazopanib   | 培唑帕尼是VEGFR-1/-2/-3、PDGFR、FGFR等多激酶受体抑制剂，可以抑制肿瘤血管新生。                                   | 晚期肾细胞癌<br>接受过化疗治疗的晚期软组织肉瘤                                                                                     |
| 多吉美Nexavar<br>索拉非尼Sorafenib    | 索拉非尼是一种多激酶抑制剂，可以靶向BRAF（野生和突变）、CRAF、KIT、FLT3、RET、VEGFR-1/-2/-3和PDGFR $\alpha/\beta$ 。 | 晚期肾细胞癌<br>对放射性碘治疗耐药的局部复发或转移的、进展的分化型甲状腺癌<br>不可切除的肝细胞癌                                                          |
| 达希纳Tasigna<br>尼洛替尼Nilotinib    | 尼洛替尼是BCR-ABL激酶抑制剂，还可以靶向于c-Kit、PDGFR、DDR1和CSF1R。                                      | Ph阳性慢性粒细胞白血病<br>费城染色体阳性的慢性粒细胞白血病(Ph+CML)患者的慢性期或加速器的治疗，且该患者必须是对之前的治疗(包括伊马替尼)耐药或不能耐受                            |
| 索坦Sutent<br>舒尼替尼Sunitinib      | 舒尼替尼是多靶点酪氨酸激酶抑制剂，可以靶向VEGFR-1/-2/-3、PDGFR和c-Kit等，抑制肿瘤血管新生。                            | 晚期肾细胞癌<br>不可切除的局部晚期或转移性的进展的、高分化型胰腺神经内分泌瘤<br>伊马替尼治疗后疾病进展或对伊马替尼不耐受的胃肠道间质瘤                                       |
| 依尼舒<br>达沙替尼Dasatinib           | 达沙替尼是一种多激酶抑制剂，可以靶向SRC、BCR-ABL、EPHA2、LCK、KIT等激酶。                                      | Ph阳性慢性髓细胞白血病<br>既往治疗不耐受或者耐药的Ph阳性急性淋巴细胞白血病                                                                     |
| 格列卫Gleevec<br>伊马替尼Imatinib     | 伊马替尼是一个酪氨酸激酶抑制剂，可以靶向ABL、BCR-ABL、PDGFRA、PDGFRB、c-KIT和CSF1R。                           | PDGFR重排的骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤                                                                                        |
|                                |                                                                                      | Ph阳性慢性粒细胞白血病                                                                                                  |
|                                |                                                                                      | Kit（CD117）阳性的、不可切除和/或转移性胃肠道间质瘤<br>隆突性皮肤纤维肉瘤                                                                   |
|                                |                                                                                      | Ph阳性急性淋巴细胞性白血病<br>慢性嗜酸性粒细胞白血病或Hypereosinophilic综合症                                                            |
| 拜万戈Stivarga<br>瑞戈非尼Regorafenib | 瑞戈非尼是一种多激酶抑制剂，可以靶向VEGFR-2、TIE2、KIT、RET、BRAF和FLT1。                                    | 既往接受过氟尿嘧啶，奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗、抗VEGF治疗或EGFR单克隆抗体治疗的转移性结直肠癌<br>接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌<br>接受过伊马替尼和舒尼替尼治疗的局部晚期、不可切除或转移性胃肠道间质瘤 |

免疫治疗相关检测结果

| 免疫治疗相关检测结果汇总    |                                                                                                                                                    |         |                              |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------|
| 实体瘤             |                                                                                                                                                    |         |                              |
| 检测内容            | 检测意义                                                                                                                                               | 免疫治疗相关性 | 检测结果                         |
| PD-L1免疫组化分析     | PD-L1的表达水平与免疫治疗效果正相关。FDA批准帕博利珠单抗用于PD-L1阳性的转移性非小细胞肺癌。                                                                                               | /       | 阴性（0%）                       |
| 突变负荷            | 突变负荷高的患者接受免疫治疗预后较好。                                                                                                                                | /       | 17.74Muts/Mb，高(低于6%的原发性肝癌患者) |
| 微卫星分析           | 高度微卫星不稳定（MSI-H）患者免疫治疗预后较好。                                                                                                                         | /       | 微卫星稳定(MSS)                   |
| CD274(PD-L1)    | PD-L1基因扩增的实体瘤患者接受免疫治疗可能疗效更好 <sup>19</sup> 。                                                                                                        | 正相关     | 未检测到变异                       |
| PDCD1LG2(PD-L2) | 临床研究提示，PD-L2表达与帕博利珠单抗治疗的客观缓解率（ORR）正相关。与PD-L2阴性患者相比，PD-L2阳性的晚期头颈鳞癌患者接受帕博利珠单抗治疗的中位生存期更长 <sup>20</sup> 。                                              | 正相关     | 未检测到变异                       |
| MLH1            | DNA错配修复基因，FDA批准Pembrolizumab用于MSI-H（或dMMR）的实体瘤患者，批准Nivolumab用于不可切除或转移性的MSI-H（或dMMR）的结直肠癌患者。                                                        | 正相关     | 未检测到变异                       |
| MSH2            |                                                                                                                                                    | 正相关     | 未检测到变异                       |
| MSH6            |                                                                                                                                                    | 正相关     | 未检测到变异                       |
| PMS2            |                                                                                                                                                    | 正相关     | 未检测到变异                       |
| POLD1           | 携带POLD1基因突变的非小细胞肺癌患者接受免疫治疗可能效果较好 <sup>21</sup> 。                                                                                                   | 正相关     | 未检测到变异                       |
| POLE            | 携带POLE基因突变的子宫内膜癌、非小细胞肺癌、结直肠癌患者接受免疫治疗可能效果较好 <sup>22, 23, 21, 24</sup> 。                                                                             | 正相关     | 未检测到变异                       |
| KRAS            | 相比KRAS野生型患者，携带KRAS突变的晚期非小细胞肺癌患者更受益于PD-1抑制剂治疗 <sup>25,26</sup> 。                                                                                    | 正相关     | 未检测到变异                       |
| TP53            | 携带有TP53或者KRAS突变的非小细胞肺癌患者，尤其是共突变的患者，对PD-1抑制剂治疗更敏感 <sup>26</sup> 。                                                                                   | 正相关     | 致病变异                         |
| ATM             | DNA损伤修复（DDR，DNA Damage Repair）基因。一项临床研究发现，针对晚期转移性尿路上皮癌患者，携带DDR基因突变的患者更易从PD-1/PD-L1抑制剂（纳武利尤单抗或阿特珠单抗）治疗中获益，且比DDR基因野生型患者的无进展生存期更长 <sup>27, 28</sup> 。 | 正相关     | 未检测到变异                       |
| ATR             |                                                                                                                                                    | 正相关     | 未检测到变异                       |
| BRCA1           |                                                                                                                                                    | 正相关     | 未检测到变异                       |
| BRCA2           |                                                                                                                                                    | 正相关     | 未检测到变异                       |
| BRIP1           |                                                                                                                                                    | 正相关     | 未检测到变异                       |
| CHEK2           |                                                                                                                                                    | 正相关     | 未检测到变异                       |
| 订单编号：           |                                                                                                                                                    | 报告日期：   | 2019/03/08                   |

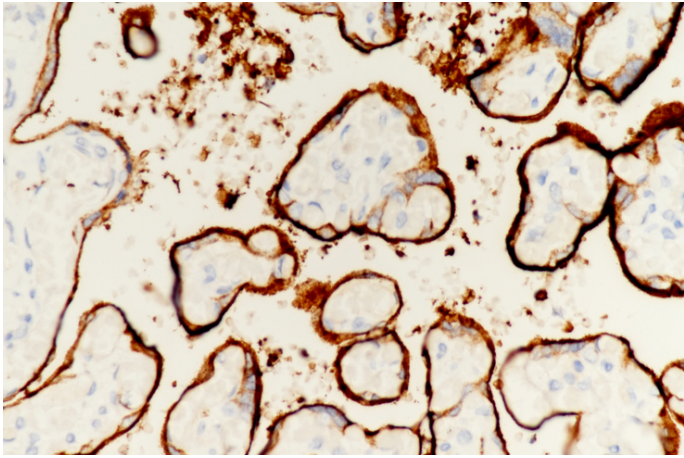
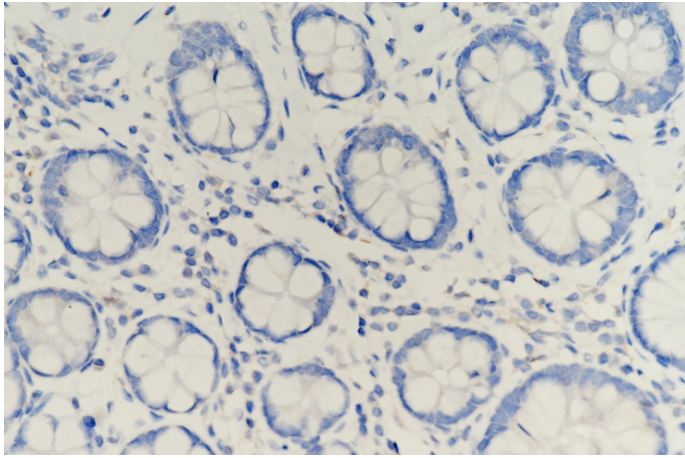
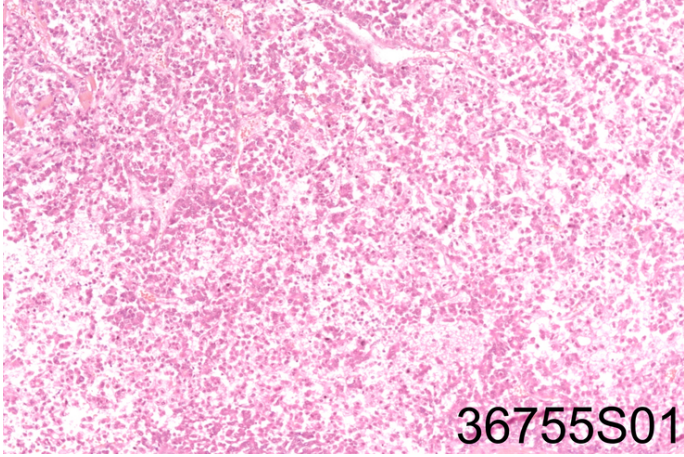
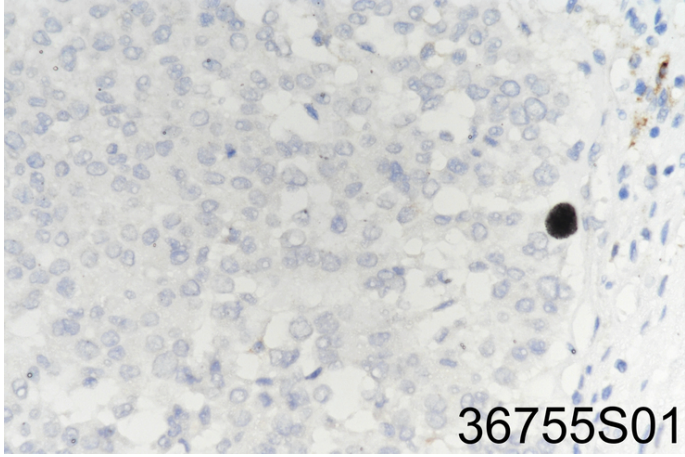
## 实体瘤

| 检测内容   | 检测意义                                                                                                      | 免疫治疗相关性 | 检测结果     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|
| FANCA  |                                                                                                           | 正相关     | 未检测到变异   |
| RAD50  |                                                                                                           | 正相关     | 未检测到变异   |
| PALB2  |                                                                                                           | 正相关     | 未检测到变异   |
| CHEK1  |                                                                                                           | 正相关     | 未检测到变异   |
| MRE11A |                                                                                                           | 正相关     | 未检测到变异   |
| PBRM1  | 回顾性分析35例接受PD1抑制剂纳武单抗治疗的转移性肾透明细胞癌患者临床疗效，发现携带PBRM1失活变异的患者比野生型患者具有更长的总生存期和无进展生存期 <sup>29</sup> 。             | 正相关     | 未检测到变异   |
| MDM2   | MDM2/4扩增的膀胱癌、乳腺癌、子宫内膜间质肉瘤、肺腺癌、下咽鳞状细胞癌患者可能与免疫治疗引起的快速进展相关 <sup>30</sup> 。                                   | 负相关     | 未检测到变异   |
| MDM4   |                                                                                                           | 负相关     | 未检测到变异   |
| DNMT3A | 携带DNMT3A突变的晚期黑色素瘤、肺腺癌患者，接受PD-1抑制剂治疗后，可能发生快速进展 <sup>30</sup> 。                                             | 负相关     | 未检测到变异   |
| EGFR   | 多项临床研究发现，携带有EGFR突变的晚期非小细胞肺癌患者相比EGFR野生型患者，接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的疗效差 <sup>25,31,32</sup> 。                      | 负相关     | 未检测到变异   |
| ALK    | 一项回顾性分析发现，ALK融合或者EGFR突变的晚期非小细胞肺癌患者，接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的客观缓解率为3.6%，而两者野生型患者的客观缓解率为23.3% <sup>32</sup> 。      | 负相关     | 未检测到变异   |
| JAK1   | 携带JAK1/2失活突变的恶性黑色素瘤患者对PD-1抑制剂治疗耐药 <sup>33,34</sup> 。携带JAK1/2失活突变且错配修复缺陷的结肠癌患者对PD-1抑制剂治疗耐药 <sup>34</sup> 。 | 负相关     | 未检测到变异   |
| JAK2   |                                                                                                           | 负相关     | 未检测到变异   |
| PTEN   | PTEN缺失的黑色素瘤患者与免疫治疗疗效差相关 <sup>35</sup> 。                                                                   | 负相关     | 临床意义不明变异 |
| STK11  | 一项回顾性分析发现，携带有STK11或STK11和KRAS双突变的非小细胞肺癌患者，接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的疗效差，与无突变的患者相比无进展生存期缩短 <sup>36</sup> 。         | 负相关     | 未检测到变异   |



PD-L1免疫组化检测结果

阴性 (0%)

|                                                                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|   |   |
| 阳性对照 × 400                                                                        | 阴性对照 × 400                                                                          |
|  |  |
| 样本 H&E × 100                                                                      | 样本 IHC × 400                                                                        |

结果判定标准:

- 1. 判定PD-L1表达水平, 仅需计算肿瘤区域中肿瘤细胞细胞膜染色比例, 不考虑免疫细胞染色。
- 2. 细胞膜染色形态为非连续线状、环状、或基底外侧染色都可接受。
- 3. 细胞膜染色强度在排除背景色干扰后的任何强度都可接受, 即≥1+。

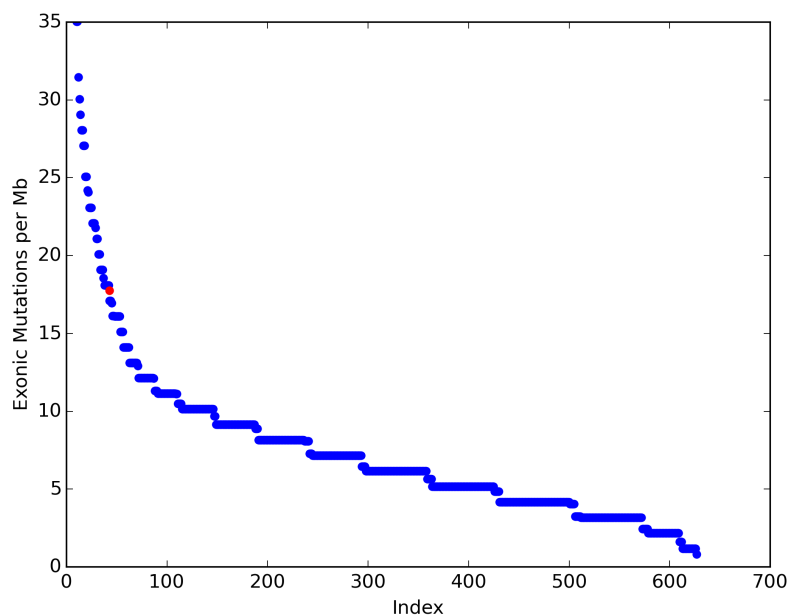
附注:

- 1. 本检测由凯杰(苏州)转化医学研究有限公司检测中心提供技术支持。
- 2. 使用PD-L1的检测试剂盒为Ventana SP263 试剂盒。

## 受检者突变负荷分析结果

| 突变负荷(Muts/Mb) | 在原发性肝癌患者中的排序     |
|---------------|------------------|
| 17.74         | 高 (低于6%的原发性肝癌患者) |

## TMB Rank [6%]

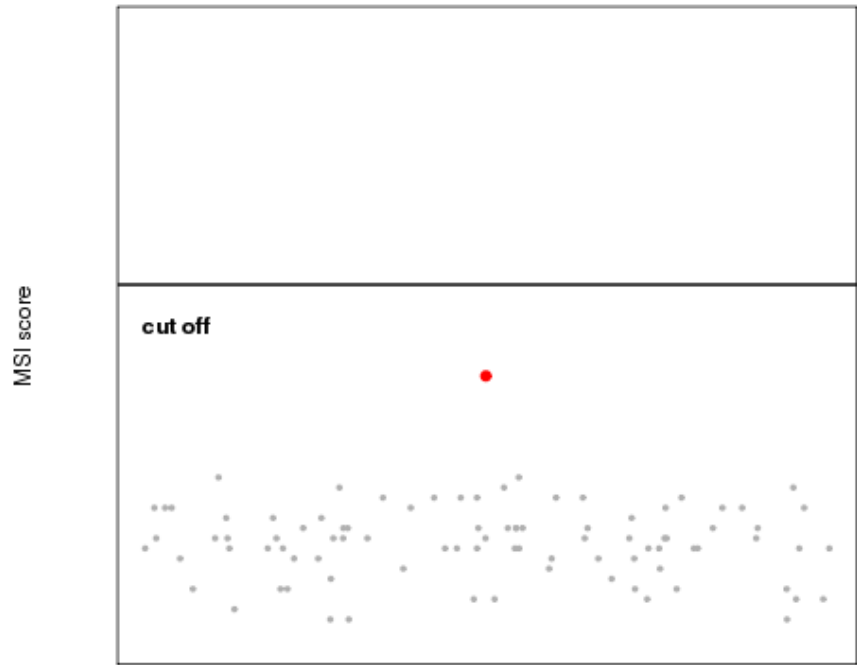


## 附注:

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, 去除热点突变, 包含同义突变。
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）；MSS：微卫星稳定（microsatellite stable）。
- 2. 组织MSI检测分数与免疫治疗有一定相关性。分数越高，免疫治疗有效应答的概率越高。
- 3. MSI检测方法仅有胃肠肿瘤的验证数据支持，非胃肠肿瘤结果仅供参考。

## 化疗相关检测结果

| 检测基因           | 检测位点       | 检测结果 | 检测结果解析                                                                                   |
|----------------|------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TPMT</b>    | rs1142345  | TT   | 与TC基因型相比，TT基因型的患者服用顺铂和环磷酰胺相关的化疗药物可能无进展生存期提高。                                             |
|                | rs12201199 | AA   | 与TT基因型相比，AA基因型的肿瘤患者服用顺铂引起的失聪风险可能降低。但也有研究发现该基因型与顺铂诱导的耳毒性风险无关。                             |
| <b>UGT1A1</b>  | rs4148323  | GG   | 相比于 AA或GA 基因型, GG 基因型肿瘤患者接受伊立替康化疗方案治疗的的毒副风险较低。                                           |
| <b>DPYD</b>    | rs17376848 | AA   | 与AG基因型相比，AA基因型的肿瘤患者服用基于氟嘧啶的化疗治疗方案时毒性风险可能较低。                                              |
|                | rs1801159  | TT   | 与TC或CC基因型相比，TT基因型的肿瘤患者接受基于氟嘧啶的化疗方案治疗毒副作用风险可能降低，疗效更佳。但也有研究认为该基因型与氟嘧啶诱导的药物毒性或疗效无相关性或者证据矛盾。 |
| <b>CYP2C19</b> | rs4244285  | AA   | 与GG基因型相比，AG或者AA基因型患者对那非那韦的代谢速率减慢，体内那非那韦的浓度升高。                                            |

## 附注：

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。

## 临床意义不明变异

| 基因名称           | 检测结果              | 突变丰度/拷贝数 |
|----------------|-------------------|----------|
| <b>KMT2D</b>   | p.Q4322*          | 28.84%   |
| <b>DOT1L</b>   | p.L322F           | 28.11%   |
| <b>MAGI2</b>   | p.I476V           | 10.10%   |
| <b>PTEN</b>    | p.V175E           | 8.90%    |
| <b>KEAP1</b>   | p.P361L           | 3.40%    |
|                | p.W544C           | 9.71%    |
| <b>SNCAIP</b>  | exon3-4 del 178bp | N/A      |
| <b>SMARCA2</b> | p.Y536C           | 44.75%   |
| <b>LRP1B</b>   | p.G533R           | 25.00%   |
| <b>GLI2</b>    | p.C1246S          | 30.07%   |
| <b>GRM3</b>    | p.R68H            | 3.03%    |
| <b>AR</b>      | p.E81Rfs*94       | 10.55%   |
|                | p.Q87R            | 14.13%   |
| <b>ERBB4</b>   | p.N876Y           | 23.79%   |
| <b>AKT3</b>    | p.L77R            | 15.46%   |
| <b>TEK</b>     | p.L803*           | 24.41%   |

## 附注:

临床意义不明变异是指现有的研究未能阐述该变异的功能影响或临床意义，在后续的科学研究发展，可能提供证据说明这类变异的临床意义。

## 结果详细解读

## 体细胞变异检测结果详细解读

| 基因变异                    | 解释说明        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KIT</b><br>拷贝数增加     | 基因功能        | KIT基因编码一种III型酪氨酸激酶受体，是一种原癌基因。当与配体干细胞因子结合后，发生二聚化和酪氨酸激酶结构域的自磷酸化，激活下游信号通路，如MAPK/MEK、PI3K/AKT、JAK/STAT和PKC，促进细胞增殖、生存和迁移。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                         | 变异解析        | KIT基因拷贝数增加。在非胃肠间质瘤中，KIT基因扩增与蛋白表达密切相关 <sup>37</sup> 。KIT拷贝数变异在黑色素瘤中罕见 <sup>38,39</sup> ，在5%的胶质瘤中扩增 <sup>38,39</sup> 。在胶质瘤中，KIT扩增常伴随PDGFRA或VEGFR2扩增 <sup>40,41</sup> 。伊马替尼或舒尼替尼耐药的胃肠道间质瘤患者中检测到KIT扩增 <sup>42</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                         | 可能获益治疗药物及证据 | FDA批准多激酶受体抑制剂培唑帕尼用于肾细胞癌和软组织肉瘤。FDA批准多靶点抑制剂索拉非尼用于肝细胞癌、肾细胞癌、甲状腺癌。FDA批准多靶点抑制剂舒尼替尼用于肾细胞癌、神经内分泌肿瘤（胰腺）、胃肠道间质瘤。FDA已经批准多激酶抑制剂尼洛替尼用于慢性粒细胞白血病。FDA批准多激酶抑制剂伊马替尼用于慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、皮肤纤维肉瘤、慢性嗜酸细胞白血病和KIT阳性的胃肠道间质瘤。FDA已经批准多激酶抑制剂达沙替尼用于慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病。FDA批准BRAF等多靶点抑制剂瑞戈非尼用于肝细胞癌、胃肠道间质瘤和转移性结直肠癌。<br>临床II期试验评估了9位转移性黑色素瘤患者，有3位患者携带KIT 第11号外显子突变，分别为L576P、V559A和K558R变异，有6位患者KIT基因扩增。服用尼洛替尼后，2位患者部分缓解（PR），5位患者疾病稳定（SD），2例PR患者对治疗响应分别持续了8.4个月和10个月以上 <sup>43</sup> 。临床试验显示，一位KIT扩增的转移性黑色素瘤患者服用伊马替尼后部分缓解，该试验中携带KIT突变和扩增双变异的转移性黑色素瘤患者对伊马替尼的有效率为60%（3/5），疾病稳定率为40%（2/5） <sup>7</sup> 。另一临床试验显示，11位携带KIT扩增的黑色素瘤患者对伊马替尼均无反应，疾病控制率为18% <sup>6</sup> 。 |
|                         | 基因功能        | APC基因编码APC蛋白，是一种抑癌基因 <sup>44</sup> 。APC蛋白是 $\beta$ -catenin负调控蛋白，调控Wnt信号通路。Wnt信号通路的激活被认为是结直肠癌发生的起始事件 <sup>45,46</sup> 。APC蛋白是Wnt信号通路中降解复合物中的重要组成部分，而且是微管结合蛋白和维持基因组完整性的看护蛋白，在肿瘤中发挥调控作用 <sup>47</sup> 。APC基因失活突变是结直肠癌中最常见的突变，APC功能性缺失后持续性地激活Wnt信号通路 <sup>46</sup> 。文献报道，在85%的散发性结直肠癌中存在APC基因失活突变 <sup>46</sup> 。研究表明，胃癌中APC蛋白的低表达与胃癌患者的较差预后显著相关 <sup>48</sup> 。APC蛋白截短会导致APC蛋白的 $\beta$ -catenin结合结构域和微管蛋白结合结构域缺失，影响APC对Wnt信号通路和微管蛋白的调控作用 <sup>49</sup> 。                                                                                                                                                                                     |
| <b>APC</b><br>p.R1450*  | 变异解析        | APC基因第1450位编码子的精氨酸变为终止密码子。R1450*变异导致APC蛋白缺失EB-1结合域，该结构域介导与微管结合蛋白EB-1结合，影响调节微管聚合及染色体稳定性 <sup>50,51,52,53</sup> 。下游位点，细胞实验表明，E1577*变异引起的截短蛋白会导致 $\beta$ -catenin水平升高 <sup>54</sup> ，说明R1450*造成的下游氨基酸残基缺失可能影响蛋白的正常功能。根据已有的证据，APC:c.4348C>T；p.R1450*被认为是致病性变异。<br><br>TCGA数据库（cBioPortal）显示，APC基因在肝癌中的突变比例为2%到3%。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                         | 可能获益治疗药物及证据 | 目前尚无FDA/NMPA批准以APC基因为生物标志物的靶向药。<br>APC所在Wnt信号通路抑制剂已进入临床前研究及实体瘤早期临床试验 <sup>55,56,57,58</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                         | 基因功能        | FUBP1基因编码的蛋白具有单链DNA结合功能，该蛋白可结合c-myc基因上含有FUSE的DNA元件，在未分化的细胞中，FUBP1可调节c-myc。FUBP1蛋白高表达的肝癌患者有较短的累积生存期，细胞实验表明，FUBP1可以诱导癌细胞增殖 <sup>59</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>FUBP1</b><br>p.R359* | 变异解析        | FUBP1基因第359位编码子的精氨酸变为终止密码子。预测分析R359*变异可引起无义介导的mRNA降解，导致蛋白表达缺失。根据已有的证据，FUBP1:c.1075C>T；p.R359*被认为是致病性变异。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                         | 可能获益治疗药物及证据 | 目前尚无FDA/NMPA批准以FUBP1基因为生物标志物的靶向药。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ARID2</b><br>p.R253* | 基因功能        | ARID2基因编码染色体重塑PBAF蛋白复合物的一个亚基，通过核受体促进配体依赖性转录激活 <sup>60</sup> 。ARID2在HCV相关肝细胞癌中频繁发生突变，比例为14%~18% <sup>61,62</sup> 。在微卫星不稳定结直肠癌（13%） <sup>63</sup> 、胰腺癌 <sup>64,65</sup> 、黑色素瘤（7%） <sup>66</sup> 和非小细胞肺癌（5%） <sup>67</sup> 中也存在ARID2突变。ARID2主要的突变形式是截短突变、剪切位点突变或失活重排，提示ARID2是抑癌基因。在肝细胞癌中，ARID2表达缺失与肿瘤复发相关 <sup>68</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



## 体细胞变异检测结果详细解读

| 基因变异                   | 解释说明        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | 变异解析        | <p>ARID2基因第253位编码子的精氨酸变为终止密码子。预测分析R253*变异可引起无义介导的mRNA降解，导致蛋白表达缺失。根据已有的证据，ARID2:c.757A&gt;T; p.R253*被认为是致病性变异。</p> <p>TCGA数据库（cBioPortal）显示，ARID2基因在肝癌中的突变比例为3%到6%。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                        | 可能获益治疗药物及证据 | <p>目前尚无FDA/NMPA批准以ARID2基因为生物标志物的靶向药。</p> <p>小鼠黑色素瘤细胞系B16F10细胞对免疫检查点抑制剂治疗（PD-1和/或CTLA-4）耐药，利用CRISPR/Cas9技术敲除ARID2基因可使B16F10细胞对T细胞介导的细胞杀伤敏感，增强对IFN<math>\gamma</math>刺激的应答，提示ARID2基因失活可能与免疫检查点抑制剂治疗正相关<sup>69</sup>。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>TP53</b><br>p.K164* | 基因功能        | <p>TP53基因编码的抑癌蛋白p53，p53蛋白包含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TP53失活变异和基因缺失与多种肿瘤的发生相关<sup>70,71,72</sup>。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                        | 变异解析        | <p>TP53基因第164位编码子的赖氨酸变为终止密码子。K164*变异导致TP53蛋白缺失四聚体化结构域，该结构域介导P53转录后修饰，蛋白降解，与其它蛋白相互作用<sup>73,74</sup>。预测分析K164*变异可引起无义介导的mRNA降解，导致蛋白表达缺失。根据已有的证据，TP53:c.490A&gt;T; p.K164*被认为是致病性变异。</p> <p>TCGA数据库（cBioPortal）显示，TP53基因在肝癌中的突变比例为22%到62%。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                        | 可能获益治疗药物及证据 | <p>目前尚无FDA/NMPA批准以TP53基因为生物标志物的靶向药。</p> <p>研究显示TP53突变可能对Wee1抑制剂AZD1775敏感<sup>75,76</sup>，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）<sup>77</sup>。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<sup>78</sup>。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<sup>79</sup>。携带有TP53或者KRAS突变的非小细胞肺癌患者，尤其是共突变的患者，对PD-1/PD-L1药物治疗更敏感<sup>26</sup>。</p> |

| 生殖系变异检测结果详细解读 |      |
|---------------|------|
| 检测结果          | 解释说明 |
| 无             |      |



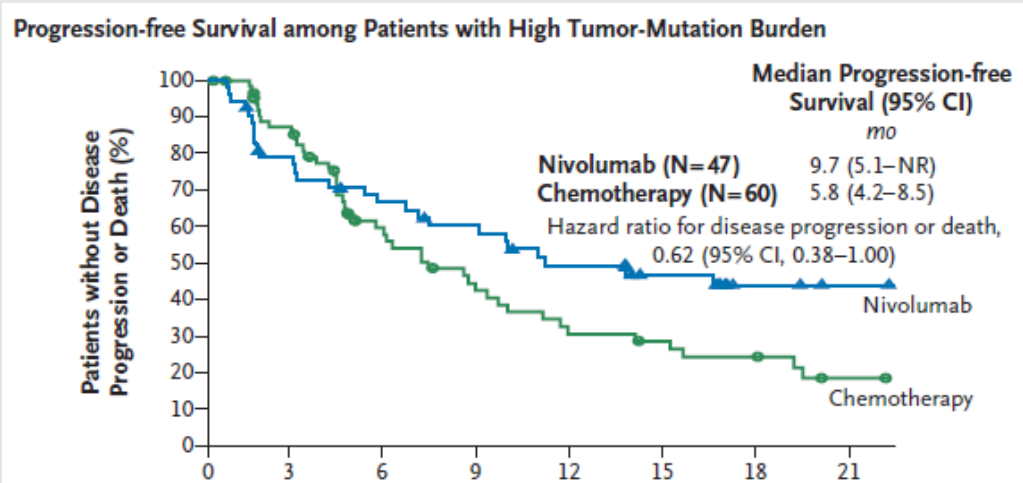
## PD-L1检测结果详细解读

| 检测结果   | 解释说明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 背景介绍   | <p>PD-1(programmed death 1)程序性死亡受体1，是一种细胞膜表面受体，为CD28超家族成员。PD-1主要在激活的T细胞和B细胞中表达，功能是抑制细胞的激活，这是免疫系统的一种正常自稳机制<sup>80</sup>。PD-1有两个配体PD-L1（PD1 ligand 1）和PD-L2<sup>81,82</sup>。PD-L1在多种肿瘤细胞中均有上调表达，它与T细胞上的PD-1结合，抑制T细胞增殖和活化，使T细胞处于失活状态，最终诱导肿瘤免疫逃逸。因此，以PD-1和PD-L1为靶点的免疫治疗通过激活抗肿瘤免疫起到杀伤肿瘤细胞的作用。</p> <p>目前针对免疫检查点PD-1、PD-L1的抑制剂有Keytruda（Pembrolizumab，帕博利珠单抗），Opdivo（Nivolumab，纳武利尤单抗），Tecentriq（Atezolizumab，阿特珠单抗），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，影响免疫检查点抑制剂的有效生物标志物包括：PD-L1，MSI，dMMR，TMB，Neoantigen等<sup>83,84</sup>。但是PD-L1的表达水平仍是最重要的指标，其检测方法主要依靠免疫组化（IHC）。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 阴性（0%） | <p>多项临床研究显示，PD-L1的表达水平与PD-1/PD-L1抑制剂的疗效相关。</p> <p>Keynote-042研究中，Pembrolizumab单药一线用于治疗PD-L1 &gt; 1%的非小细胞肺癌患者，相比PD-L1为1%-49%的患者，PD-L1 &gt; 50%患者的OS更长，OS的HR值分别为0.69(95% CI,0.56,0.85)和0.92（95% CI,0.77,1.11）<sup>85</sup>。Keynote-010研究中，Pembrolizumab单药二线用于治疗PD-L1 &gt; 1%非小细胞肺癌患者，相比PD-L1为1%-49%的患者，PD-L1 &gt; 50%患者的PFS和OS更长，PFS的HR值分别为0.59(95% CI,0.46,0.74)和1.04（95% CI,0.85,1.27），OS的HR值分别为0.53(95% CI,0.40,0.70)和0.76（95% CI,0.60,0.96）<sup>31</sup>。</p> <p>Checkmate-040研究中，Nivolumab单药用于晚期肝癌患者，PD-L1 &gt; 1%和PD-L1 &lt; 1%的患者，在剂量递增期的ORR分别为27%和12%，在扩展期的ORR分别为26%和19%<sup>86</sup>。</p> <p>Keynote-059队列1研究中，Pembrolizumab单药用于既往接受2线以上治疗失败的晚期胃癌患者，PD-L1 &gt; 1%的患者跟PD-L1 &lt; 1%的患者相比，有着更高ORR和更长的DOR（持续缓解时间），ORR分别为22.7%和8.6%，中位DOR分别为16.3月和6.9月<sup>87</sup>。Keynote-059队列2研究中，Pembrolizumab联合5-FU和顺铂一线用于治疗晚期胃癌患者，相比PD-L1 &lt; 1%的患者，PD-L1 &gt; 1%的患者有着更高的ORR，分别为68.8% (95% CI, 41.3-89.0)和37.5% (95% CI, 8.5-75.5)<sup>88</sup>。</p> <p>Keynote-006研究中，Pembrolizumab单药一线用于治疗晚期恶黑患者，相比PD-L1 &lt; 1%的患者，PD-L1 ≥ 1%患者有着更长的PFS和OS，PFS的HR值分别为0.52(95% CI,0.40,0.66)和0.76（95% CI,0.47,1.24），OS的HR值分别为0.58(95% CI,0.42,0.79)和1.02（95% CI,0.56,1.85）<sup>89</sup>。</p> <p>Checkmate-037研究中，Nivolumab单药二线用于治疗Ipilimumab耐药的晚期恶黑患者，相比PD-L1 &lt; 5%的患者，PD-L1 ≥ 5%患者有着更高的ORR，ORR分别为43.6%和20.3%<sup>90</sup>。</p> <p>Checkmate-141研究中，Nivolumab单药二线用于治疗头颈鳞癌患者，相比PD-L1 &lt; 1%的患者，PD-L1 ≥ 1%患者有着更长的OS，HR值分别为0.55(95% CI,0.36,0.83)和0.89（95% CI,0.54,1.45）<sup>91</sup>。</p> <p>Checkmate214研究中，Nivolumab联合Ipilimumab一线用于治疗晚期透明细胞肾癌患者中，相比PD-L1 &lt; 1%的患者，PD-L1 ≥ 1%患者有着更高的ORR和更长的OS，ORR分别为58%和37%，OS的HR值分别为0.45(95% CI,0.29,0.71)和0.73（95% CI,0.56,0.96）<sup>92</sup>。</p> <p>Keynote-052研究中，Pembrolizumab单药一线用于无法接受标准化疗的晚期尿路上皮癌患者，PD-L1 &lt; 1%,1%-10%以及 &gt; 10%患者的ORR分别为11%，20%，39%<sup>93</sup>。Keynote-045研究中，Pembrolizumab单药二线用于治疗晚期尿路上皮癌患者，相比PD-L1 &lt; 1%或10%的患者，PD-L1 ≥ 1%或10%的患者OS更长，HR值分别为（PD-L1 cutoff为1%：0.61(95% CI,0.43,0.86)和0.89（95% CI,0.66,1.20））和（PD-L1 cutoff为10%：0.57(95% CI,0.37,0.88)和0.80（95% CI,0.61,1.05））<sup>94</sup>。</p> <p>在Durvalumab单药二线用于治疗晚期尿路上皮癌患者研究中，相比PD-L1 &lt; 25%的患者，PD-L1 ≥ 25%患者有着更高的ORR和更长的OS，ORR分别为27.6%和5.1%，中位OS分别为20.0月（95% CI, 11.6, NE)和8.1月(95% CI, 3.1, NE)<sup>95</sup>。在Avelumab单药二线用于治疗晚期尿路上皮癌患者研究中，相比PD-L1 &lt; 5%的患者，PD-L1 ≥ 5%患者有着更高的ORR和更长的PFS以及OS,ORR分别为53.8%和4.2%，中位PFS分别为48.1周(95% CI, 11.1 to ne)和7.1周(95% CI, 5.7 to 12.0)，中位OS分别为未达到和12.9月（95% CI, 2.7 to ne）<sup>96</sup>。</p> |

PD-L1检测结果详细解读

| 检测结果 | 解释说明 |                                                                                                                                                                |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | Pembrolizumab单药用于治疗98位晚期宫颈癌患者，在77位 PD-L1 表达 CPS ≥1（CPS, combined positive score, 包括肿瘤和炎症细胞）的患者中，ORR 为 14.3 % (95% CI, 7.4-24.1)；PD-L1表达CPS<1的患者无响应（FDA label）。 |

## 受检者突变负荷详细解读

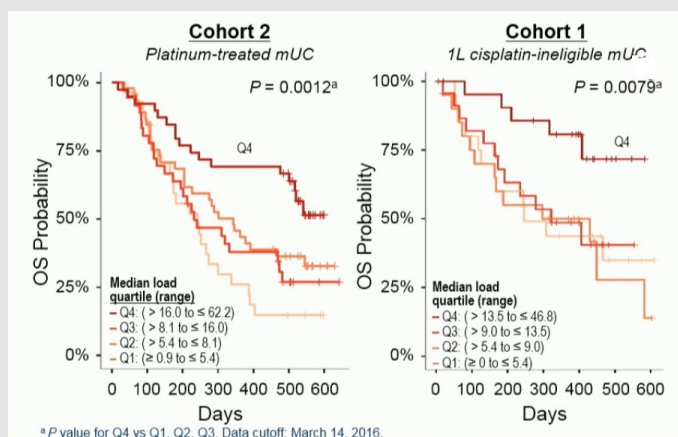
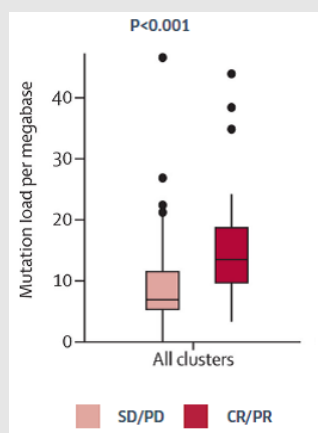
| 检测结果         | 解释说明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 背景介绍         | <p>免疫治疗原理不同于直接针对肿瘤细胞信号通路的靶向治疗，它通过阻断免疫抑制因子来激活抗肿瘤免疫反应，进而杀伤肿瘤细胞。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, 帕博利珠单抗), Opdivo (Nivolumab, 纳武利尤单抗), Tecentriq (Atezolizumab, 阿特珠单抗), 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<sup>97, 98, 99</sup>。</p> <p>突变负荷 (Tumor mutational load, TMB) 通常定义为每个肿瘤患者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<sup>100, 21, 83, 101, 102, 103</sup>。新的突变产生肿瘤特异性抗原，是激活肿瘤特异性T细胞反应的重要因素<sup>100, 21, 83, 101</sup>。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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 17.74Muts/Mb | <p>多项临床研究发现，在不同肿瘤类型的患者中，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。CheckMate 026研究比较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含铂化疗的疗效，结果显示纳武单抗用于PD-L1表达<math>\geq 5\%</math>的患者无进展生存期与化疗相比没有改善。后期探索性分析发现，按照TMB的三分位数将患者分为TMB高、中、低三组，在高TMB组，Nivolumab与含铂化疗相比，客观缓解率升高 (46.8% vs 28.3%)，PFS明显延长 (中位PFS为9.7对5.8个月)<sup>104</sup>。</p>  <p>在另一项针对非小细胞肺癌的临床研究中，研究者以中位TMB为分界，将患者分为高TMB组和低TMB组，在发现队列中，高TMB与低TMB组接受Pembrolizumab治疗的可持续临床获益率分别为73%和13%，在验证队列中，高TMB与低TMB组的可持续临床获益率分别为83%和22%<sup>21</sup>。Checkmate227研究结果提示，TMB<math>\geq 10</math>的非小细胞肺癌患者一线接受Nivolumab和Ipilimumab联合治疗，无论PD-L1表达状态如何，联合治疗组的客观缓解率和PFS均优于化疗组 (客观缓解率 45.3% vs 26.9%；PFS 7.2个月 vs 5.5个月；HR 0.58, 97.5% CI, 0.41 to 0.81；P&lt;0.001)<sup>105</sup>。</p> <p>一项临床研究以接受Atezolizumab作为二线治疗的非小细胞肺癌患者作为研究对象，通过检测循环肿瘤DNA (Circulating tumor DNA, ctDNA) 计算bTMB，研究结果显示，bTMB<math>\geq 16</math>的患者中，Atezolizumab跟化疗相比PFS明显延长<sup>106</sup>。</p> <p>一项针对黑色素患者的临床研究显示，接受Ipilimumab达到长期临床获益的患者，TMB明显高于未达到长期临床获益的患者。在发现队列中，高TMB (&gt; 100 mutations) 的患者OS延长，在验证队列中，高TMB (&gt; 100 mutations) 的患者OS有延长的趋势<sup>100</sup>。</p> |

## 受检者突变负荷详细解读

## 检测结果

## 解释说明

Atezolizumab 的一项II 期临床研究发现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。Atezolizumab有响应组的TMB平均为12.4/Mb，显著高于非响应组6.4/Mb ( $p < 0.0001$ )。在该临床试验中，经一线铂类化疗后进展的患者队列中，TMB最高的前四分之一的患者经Atezolizumab治疗后生存率显著高于其它患者，这一发现在顺铂不耐受而接受Atezolizumab作为一线治疗的队列中得到验证 ( $p < 0.01$ )<sup>99</sup>。



## 微卫星检测结果详细解读

| 检测结果 | 解释说明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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<sup>107, 108, 109, 110</sup>。PETACC-3试验显示, 肠癌MSI-H在stage II比stage III中更常见(22% vs. 12%)<sup>111</sup>。Stage IV 结直肠肿瘤中MSI-H的比例约为3.5%<sup>112</sup>。dMMR或MSI-H是Stage II 肿瘤疗效更佳的预后标志物。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 背景介绍 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| MSS  | <p>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%。</p> <p>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&lt;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]<sup>83</sup>。</p> <p>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%<sup>113</sup>。</p> <p>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<sup>114</sup>。</p> <p>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<sup>114, 115, 116</sup>。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<sup>117, 118</sup>。</p> |
| 临床研究 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 免疫治疗相关药物

| 药物名称                                                      | 解释说明          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bavencio<br>Avelumab<br>FDA已批准,<br>NMPA未批准                | 药理机制          | Avelumab是PD-L1单克隆抗体。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                           | 适应症           | 1.成人和12岁及以上儿童的转移性Merkel细胞癌<br>2.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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                           | 使用禁忌/<br>注意事项 | 无                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Yervoy<br>伊匹单抗<br>Ipilimumab<br>FDA已批准,<br>NMPA未批准        | 药理机制          | Ipilimumab是T细胞负调控因子CTLA-4的单克隆抗体。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                           | 适应症           | 1.与nivolumab联合用于中等或低风险、未经治疗的晚期肾细胞癌患者<br>2.成人和12岁及以上儿童的不可切除或转移性黑色素瘤<br>3.与nivolumab联合用于MSI-H或dMMR的接受氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后续进展的成人或12岁及以上的转移性结直肠癌患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                           | 使用禁忌/<br>注意事项 | Ipilimumab可能会引起严重甚至致命的免疫介导的不良反应。出现严重不良反应应永久停药。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Keytruda<br>帕博利珠单抗<br>Pembrolizumab<br>FDA已批准,<br>NMPA已批准 | 药理机制          | 帕博利珠单抗是PD-1的单克隆抗体，可阻断PD-1与PD-L1和PD-L2的相互作用，解除免疫应答抑制，恢复免疫系统的监测和应答。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                           | 适应症           | 1.不可切除或转移性黑色素瘤患者；用于黑色素瘤患者淋巴结完全切除后的辅助治疗<br>2.作为单药一线治疗PD-L1表达阳性（TPS≥50%）且没有EGFR或ALK变异的转移性非小细胞肺癌患者；作为单药治疗PD-L1表达阳性（TPS≥1%）、接受含铂类化疗中（后）疾病进展的转移性非小细胞肺癌患者，携带EGFR或ALK变异的患者应为接受过针对这些变异的治疗方式后疾病进展。<br>3.高度微卫星不稳定或错配修复缺陷的（治疗前进展或没有合适替代治疗方案的）实体瘤<br>4.用于以下局部晚期或转移性尿路上皮癌：1）不适合顺铂类化疗，且PD-L1阳性（CPS≥10）的患者；2）不适用任何铂类治疗的患者，无论PD-L1表达与否；3）铂类化疗中（后）进展、铂类辅助或新辅助化疗12个月内进展的患者<br>5.二线或多线治疗后复发的成人或儿童原发性纵膈大B细胞淋巴瘤患者<br>6.适用于PD-L1表达阳性（CPS≥1）的化疗后疾病进展、复发或转移的宫颈癌患者<br>7.用于治疗复发性局部晚期或转移性Merkel细胞癌的成人和儿童患者<br>8.高度微卫星不稳定或错配修复缺陷的（氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的）结直肠癌患者<br>9.接受含铂类化疗中（后）疾病进展的复发或转移性头颈部鳞状细胞癌患者<br>10.与卡铂和紫杉醇/白蛋白紫杉醇联用，一线治疗转移性鳞状非小细胞肺癌患者<br>11.与培美曲塞和卡铂联用一线治疗转移性非鳞状非小细胞肺癌患者<br>12.适用于二线或多线氟嘧啶和铂类化疗和符合条件的HER2靶向治疗后续进展的、PD-L1阳性、复发性局部晚期或转移性胃癌或胃食管结合腺癌的患者<br>13.三线或者更多线治疗复发的经典霍奇金淋巴瘤患者<br>14.曾经接受索拉非尼治疗的肝细胞癌患者 |



## 免疫治疗相关药物

| 药物名称                                                     | 解释说明          |                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | 使用禁忌/<br>注意事项 | 1. 帕博利珠单抗用于MSI-H的中枢神经系统肿瘤儿童患者的有效性和安全性未做评估。2. 帕博利珠单抗不适用于需要紧急细胞减灭治疗的纵膈大B细胞淋巴瘤患者。                                                                                                                                                             |
| 特瑞普利单抗<br>FDA未批准,<br>NMPA已批准                             | 药理机制          | 特瑞普利单抗是PD-1的全人源单克隆抗体, 可阻断PD-1与PD-L1和PD-L2的相互作用, 解除免疫应答抑制, 恢复免疫系统的监测和应答。                                                                                                                                                                    |
|                                                          | 适应症           | 1. 用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤                                                                                                                                                                                                              |
|                                                          | 使用禁忌/<br>注意事项 | 无                                                                                                                                                                                                                                          |
| Tecentriq<br>阿特殊单抗<br>Atezolizumab<br>FDA已批准,<br>NMPA未批准 | 药理机制          | Atezolizumab是PD-L1单克隆抗体。                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                          | 适应症           | 1. 用于铂类治疗进展的转移性非小细胞肺癌, 患者如携带EGFR或ALK变异需经过相应靶向药物治疗<br>2. 用于以下局部晚期或转移性尿路上皮癌: 1) 不适合顺铂类治疗, 且PD-L1表达阳性(肿瘤浸润免疫细胞阳性率 $\geq 5\%$ )的患者; 2) 不适合任何铂类化疗的患者; 3) 铂类化疗时进展的患者或者是铂类辅助化疗12个月后进展的患者<br>3. 与贝伐珠单抗, 紫杉醇和卡铂联合用于一线治疗, 无EGFR或ALK变异的转移性非鳞状非小细胞肺癌患者 |
|                                                          | 使用禁忌/<br>注意事项 | 无                                                                                                                                                                                                                                          |
| Imfinzi<br>Durvalumab<br>FDA已批准,<br>NMPA未批准              | 药理机制          | Durvalumab是PD-L1抗体, 能够阻止PD-L1与PD-1和CD80结合。                                                                                                                                                                                                 |
|                                                          | 适应症           | 1. 同时接受含铂类化疗及放疗后疾病尚未进展的不可切除的III期非小细胞肺癌患者<br>2. 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                                                                                                                                                 |
|                                                          | 使用禁忌/<br>注意事项 | 无                                                                                                                                                                                                                                          |
| Opdivo<br>纳武利尤单抗<br>Nivolumab<br>FDA已批准,<br>NMPA已批准      | 药理机制          | 纳武利尤单抗是PD-1的单克隆抗体, 可阻断PD-1与PD-L1和PD-L2的相互作用, 解除免疫应答抑制, 恢复免疫系统的监测和应答。                                                                                                                                                                       |
|                                                          | 适应症           | 1. 既往接受过抗血管新生治疗的晚期肾细胞癌; 与ipilimumab联合用于中等或低风险、未经治疗的晚期肾细胞癌患者<br>2. 铂类治疗后进展的复发或转移性头颈部鳞状细胞癌<br>3. 单药或与ipilimumab联合用于MSI-H或dMMR的接受氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的成人或12岁及以上的转移性结直肠癌患者<br>4. 铂类化疗后疾病进展的或新辅助治疗或铂类辅助治疗后12个月后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌                   |



## 免疫治疗相关药物

| 药物名称                                             | 解释说明                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                                                                                             | 5.接受含铂类化疗中（后）疾病进展的转移性非小细胞肺癌患者，携带EGFR或ALK变异的患者应为接受过针对这些变异的治疗方式后疾病进展<br>6.接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌患者<br>7.作为单药治疗BRAF V600野生型或者BRAF V600突变的不可切除或转移性黑色素瘤；与Ipilimumab联用治疗不可切除或转移性黑色素瘤<br>8.接受自体造血干细胞移植且经过CD30抗体偶联药物brentuximab vedotin治疗后复发或进展的经典霍奇金淋巴瘤<br>9.铂类化疗或其他线治疗后进展的转移性小细胞肺癌 |
|                                                  | 使用禁忌/注意事项                                                                                                   | 无                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Libtayo<br>Cemiplimab-rwlc<br>FDA已批准，<br>NMPA未批准 | 药理机制                                                                                                        | Cemiplimab-rwlc是PD-1单克隆抗体。                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                  | 适应症                                                                                                         | 1.用于治疗不适合接受治疗性手术或放疗的转移性皮肤鳞状细胞癌（CSCC）或局部晚期CSCC患者                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                  | 使用禁忌/注意事项                                                                                                   | 1. 严重和致命的免疫介导的不良反应包括免疫介导的肺炎、结肠炎、肝炎、内分泌病、皮肤不良反应以及肾炎和肾功能异常。用药期间持续监测免疫相关的不良反应的症状和征兆，评估临床生化指标包括肝和甲状腺功能。根据不良反应的严重程度暂停或永久停用Libtayo，必要时给予类固醇治疗。2. 具有胚胎毒性。                                                                                                                   |
| 附注                                               | 1. 适应症：参考FDA网站上最新药物说明书（label）。<br>2. 使用禁忌/注意事项：参考药物说明书中的Boxed Warning、Contraindications以及Limitation of Use。 |                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 可能获益的临床试验

| 试验编号        | 肿瘤类型                                              | 治疗方式                              | 试验进度 | 试验地点 |
|-------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|------|------|
| CTR20170343 | 无标准治疗方案或标准治疗方案失败的晚期恶性实体瘤患者                        | 重组全人源抗EGFR单克隆抗体注射液                | 进行中  | 中国   |
| CTR20181448 | 预防肿瘤骨转移患者发生骨相关事件                                  | 重组抗RANKL全人单克隆抗体注射液                | 进行中  | 中国   |
| CTR20170273 | 晚期恶性实体肿瘤（包括绝经后雌激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者） | LXI-15029胶囊10mg                   | 进行中  | 中国   |
| CTR20170045 | 晚期实体瘤                                             | AL8326片                           | 进行中  | 中国   |
| CTR20181153 | 晚期实体瘤                                             | HA121-28片                         | 进行中  | 中国   |
| CTR20150755 | 晚期或复发性实体瘤                                         | 纳武利尤单抗                            | 进行中  | 中国   |
| CTR20180184 | 复发或难治性淋巴瘤和晚期实体肿瘤患者                                | TQ-B3525片                         | 进行中  | 中国   |
| CTR20181996 | 中国晚期实体瘤和淋巴瘤受试者                                    | 重组人源化PDL1/CTLA-4双特异性单域抗体Fc融合蛋白注射液 | 进行中  | 中国   |
| CTR20180040 | 晚期恶性肿瘤                                            | SHR-1316注射液                       | 进行中  | 中国   |
| CTR20171035 | 实体瘤（剂量递增期）、食管鳞癌（剂量扩展期）                            | Avelumab                          | 进行中  | 中国   |
| CTR20160114 | 肿瘤                                                | 苹果酸他菲替尼胶囊                         | 进行中  | 中国   |
| CTR20180125 | 局部晚期或转移性实体瘤                                       | 重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液                | 进行中  | 中国   |
| CTR20181501 | 晚期肿瘤                                              | 重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液                | 进行中  | 中国   |
| CTR20170196 | 晚期肝癌                                              | 注射用SHR-1210                       | 进行中  | 中国   |
| CTR20181485 | 晚期实体瘤患者                                           | 重组抗VEGFR2全人源单克隆抗体注射液              | 进行中  | 中国   |
| 订单编号：       | 报告日期：2019/03/08                                   |                                   |      |      |

## 可能获益的临床试验

| 试验编号        | 肿瘤类型                  | 治疗方式                            | 试验进度 | 试验地点 |
|-------------|-----------------------|---------------------------------|------|------|
| CTR20160793 | 晚期恶性实体肿瘤              | 马来酸苏替替尼胶囊                       | 进行中  | 中国   |
| CTR20160108 | 晚期恶性实体瘤               | 迈华替尼片                           | 进行中  | 中国   |
| CTR20160184 | 肝细胞癌;晚期肝细胞癌           | 甲苯磺酸多纳非尼片                       | 进行中  | 中国   |
| CTR20181028 | 晚期实体瘤                 | HB002.1T注射液                     | 进行中  | 中国   |
| CTR20160122 | 晚期恶性实体瘤               | 迈华替尼片                           | 进行中  | 中国   |
| CTR20160175 | 晚期实体瘤                 | 注射用SHR-1210                     | 进行中  | 中国   |
| CTR20160115 | BRAF V600突变的实体瘤;实体瘤   | GSK1120212 tablets              | 进行中  | 中国   |
| CTR20150792 | 晚期实体瘤                 | KBP-5209                        | 进行中  | 中国   |
| CTR20171077 | 金妥昔单抗对晚期复发转移性实体瘤患者的治疗 | 金妥昔单抗注射液(重组抗VEGFR2人鼠嵌合单克隆抗体注射液) | 进行中  | 中国   |
| CTR20160661 | 晚期和/或转移性癌症            | LY2835219胶囊                     | 进行中  | 中国   |
| CTR20170364 | 肿瘤骨转移                 | 重组全人源抗RANKL单克隆抗体注射液             | 进行中  | 中国   |
| CTR20170224 | 恶性肿瘤                  | TQ-B3234胶囊                      | 进行中  | 中国   |
| CTR20181147 | 晚期恶性实体瘤               | 3D185                           | 进行中  | 中国   |
| CTR20181911 | 晚期实体瘤                 | CS3006片0.05毫克                   | 进行中  | 中国   |
| CTR20150056 | 恶性实体肿瘤                | 席栗替尼胶囊                          | 进行中  | 中国   |

订单编号:

报告日期: 2019/03/08

## 可能获益的临床试验

| 试验编号        | 肿瘤类型                               | 治疗方式                                 | 试验进度    | 试验地点 |
|-------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------|------|
| CTR20170552 | 晚期实体瘤                              | 甲磺酸阿帕替尼片                             | 进行中     | 中国   |
| CTR20150648 | 晚期实体瘤                              | 甲磺酸莱洛替尼                              | 进行中     | 中国   |
| CTR20160187 | 晚期肿瘤                               | 重组人源化抗PD-1<br>单克隆抗体注射液               | 进行中     | 中国   |
| CTR20181359 | 实体瘤                                | IBI310                               | 进行中     | 中国   |
| CTR20170916 | 实体瘤或淋巴瘤                            | 重组抗PD-L1全人<br>单克隆抗体注射液               | 进行中     | 中国   |
| CTR20170692 | 晚期实体瘤（三阴性乳腺癌、肝癌为主）                 | 重组全人抗PD-1<br>单克隆抗体注射液                | 进行中     | 中国   |
| CTR20160872 | 晚期实体肿瘤患者                           | BGB-A317                             | 进行中     | 中国   |
| CTR20160730 | 治疗不能手术的晚期肾细胞癌；治<br>疗无法手术或远处转移的肝细胞癌 | 甲苯磺酸索拉非尼片                            | 进行中     | 中国   |
| CTR20170969 | 晚期实体瘤                              | LR004                                | 进行中     | 中国   |
| NCT02827968 | 晚期或转移实体瘤                           | KN035                                | 进行中，招募中 | 美国   |
| CTR20180369 | 组织学或细胞学确认的，适合接受<br>试验治疗的晚期恶性实体瘤患者。 | 重组人源化抗血管<br>内皮生长因子(VEGF)<br>单克隆抗体注射液 | 进行中     | 中国   |
| CTR20150294 | EGFR野生型或突变型的实体瘤;实体瘤                | Hemay020胶囊                           | 进行中     | 中国   |
| CTR20170036 | 晚期实体瘤患者;晚期实体瘤                      | KN035                                | 进行中     | 中国   |
| CTR20180272 | 晚期恶性肿瘤                             | TQB2450注射液                           | 进行中     | 中国   |
| CTR20160982 | 晚期恶性肿瘤;EGFR突变的晚期恶性肿瘤               | TQ-B3395胶囊                           | 进行中     | 中国   |

订单编号：

报告日期：2019/03/08

## 可能获益的临床试验

| 试验编号        | 肿瘤类型                                    | 治疗方式                         | 试验进度 | 试验地点       |
|-------------|-----------------------------------------|------------------------------|------|------------|
| CTR20160585 | 组织学或细胞学确认的，标准抗肿瘤治疗失败或无标准治疗方案的晚期恶性实体瘤患者。 | 重组人源化抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体注射液 | 进行中  | 中国         |
| CTR20180925 | 晚期实体瘤                                   | MSB2311注射液                   | 进行中  | 中国         |
| CTR20150001 | 晚期实体瘤                                   | 盐酸卡呋色替注射液                    | 进行中  | 中国         |
| CTR20171556 | 晚期实体瘤                                   | 美他非尼片                        | 进行中  | 中国         |
| CTR20160718 | 晚期实体瘤                                   | SHR7390片                     | 进行中  | 中国         |
| CTR20160805 | 晚期实体瘤                                   | 苹果酸法米替尼胶囊                    | 进行中  | 中国         |
| CTR20170731 | 经治的晚期或复发性实体瘤                            | Nivolumab注射液                 | 进行中  | 中国         |
| CTR20170262 | 中国晚期和/或复发实体瘤/淋巴瘤患者                      | GB226                        | 进行中  | 中国         |
| 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         |
| CTR20180067 | 膀胱癌、胆管癌、胃癌、乳腺癌等                         | EOC317片                      | 进行中  | 中国         |
| CTR20150661 | 晚期、转移或复发鼻咽癌、黑色素瘤和非小细胞肺癌                 | BMS-734016                   | 进行中  | 中国         |
| CTR20181357 | 实体肿瘤                                    | ICP-105胶囊                    | 进行中  | 中国         |
| CTR20181198 | 晚期实体瘤                                   | KL-A167注射液                   | 进行中  | 中国         |
| CTR20180607 | 不可切除的肝细胞癌                               | Durvalumab注射液                | 进行中  | 中国         |
| CTR20160478 | 晚期恶性实体瘤                                 | 希明哌瑞片                        | 进行中  | 中国         |
| 订单编号：       | 报告日期：                                   |                              |      | 2019/03/08 |

## 可能获益的临床试验

| 试验编号        | 肿瘤类型                                           | 治疗方式               | 试验进度       | 试验地点 |
|-------------|------------------------------------------------|--------------------|------------|------|
| CTR20160959 | 晚期恶性实体肿瘤                                       | 马来酸英利替尼            | 进行中        | 中国   |
| NCT03248843 | 晚期或转移实体瘤                                       | KN035              | 进行中, 招募中   | 日本   |
| CTR20171649 | 单独或联合治疗BRCA突变或缺失以及PARP酶过度表达的恶性实体瘤              | HWH340片            | 进行中        | 中国   |
| CTR20180494 | 晚期实体瘤                                          | 注射用重组人源化抗PD-1单克隆抗体 | 进行中        | 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        | 中国   |
| CTR20181823 | 晚期恶性实体瘤                                        | SHR-1701注射液        | 进行中        | 中国   |
| NCT02272998 | 携带FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, RET, KIT变异的晚期实体瘤 | 普纳替尼               | 招募中        | 美国   |
| CTR20181305 | 恶性肿瘤                                           | WX390              | 进行中        | 中国   |
| CTR20180020 | 晚期恶性实体瘤                                        | 吡罗西尼片              | 进行中        | 中国   |
| CTR20160066 | 实体瘤                                            | SHR6390片           | 进行中        | 中国   |
| CTR20170611 | 晚期实体瘤                                          | SHR7390片           | 进行中        | 中国   |
| CTR20170936 | 系统化疗和/或靶向治疗失败或不能耐受的晚期肝细胞癌                      | 西奥罗尼胶囊(5mg)        | 进行中        | 中国   |
| CTR20180270 | 肝细胞癌                                           | 注射用SHR-1210        | 进行中        | 中国   |
| CTR20181882 | 晚期实体瘤或淋巴瘤                                      | CS1003             | 进行中        | 中国   |
| CTR20160271 | 局部晚期或转移性胃癌、肝细胞癌或鼻咽癌                            | 德立替尼胶囊             | 进行中        | 中国   |
| 订单编号:       | 报告日期:                                          |                    | 2019/03/08 |      |

## 可能获益的临床试验

| 试验编号        | 肿瘤类型                                        | 治疗方式                        | 试验进度 | 试验地点 |
|-------------|---------------------------------------------|-----------------------------|------|------|
| CTR20181516 | 晚期实体肿瘤或淋巴瘤                                  | GR1405                      | 进行中  | 中国   |
| CTR20180258 | 预防实体瘤骨转移患者的骨相关事件                            | 重组抗RANKL全人源单克隆抗体注射液 (HS629) | 进行中  | 中国   |
| CTR20170271 | 标准治疗无效的晚期实体瘤患者，具有BRCA基因突变的乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌等患者优先 | IMP42971mg胶囊                | 进行中  | 中国   |
| CTR20180863 | 晚期实体瘤                                       | 重组抗EGFR人源化单克隆抗体注射液          | 进行中  | 中国   |
| CTR20160381 | 局部晚期或转移性实体瘤                                 | MPDL3280A 注射液               | 进行中  | 中国   |
| CTR20170206 | 晚期恶性肿瘤                                      | TQ-B3101胶囊                  | 进行中  | 中国   |
| CTR20170097 | 晚期恶性肿瘤                                      | 盐酸安罗替尼胶囊                    | 进行中  | 中国   |
| CTR20140009 | 实体瘤                                         | 重组人源化单克隆抗体h-R3              | 进行中  | 中国   |
| CTR20170491 | 不可行手术切除的肝细胞癌                                | Tremelimumab                | 进行中  | 中国   |
| CTR20180701 | 肝细胞癌                                        | Atezolizumab注射液             | 进行中  | 中国   |
| CTR20130972 | EGFR 19号外显子或21号外显子激活突变的恶性肿瘤;恶性肿瘤            | 琥珀酸易吡替尼胶囊                   | 进行中  | 中国   |
| CTR20170975 | 晚期实体瘤                                       | APG-115胶囊                   | 进行中  | 中国   |
| CTR20180310 | 晚期实体肿瘤                                      | 注射用MRG003                   | 进行中  | 中国   |



## 产品基因详细列表

- 1 本产品采用免疫组化（IHC）技术检测PD-L1蛋白的表达水平。
- 2 本产品采用基因测序技术检测实体瘤中的以下相关基因的变异：a.与肿瘤免疫治疗药物以及靶向药物相关的基因；b.与放化疗相关基因；c.各瘤种高频变异的重要基因。并可分析肿瘤突变负荷（TMB）。同时覆盖100个微卫星位点，可用于分析微卫星不稳定（MSI）状态。
- 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。

## 免疫治疗相关基因（27基因\*）

|      |      |      |       |       |       |          |       |        |      |       |       |      |      |
|------|------|------|-------|-------|-------|----------|-------|--------|------|-------|-------|------|------|
| ALK  | ATM  | ATR  | BRCA1 | BRCA2 | BRIP1 | CD274    | CHEK2 | DNMT3A | EGFR | FANCA | JAK1  | JAK2 | KRAS |
| MDM2 | MDM4 | MLH1 | MSH2  | MSH6  | PALB2 | PDCD1LG2 | PMS2  | POLD1  | POLE | PTEN  | RAD50 | TP53 |      |

## 靶向治疗相关基因（90基因\*）

|        |        |      |        |        |        |       |       |         |        |          |        |        |        |
|--------|--------|------|--------|--------|--------|-------|-------|---------|--------|----------|--------|--------|--------|
| ABL1   | AKT1   | AKT2 | ALK    | AR     | ARAF   | ATM   | ATR   | BCL2L11 | BRAF   | BRCA1    | BRCA2  | BRIP1  | CCND1  |
| CD274  | CDK12  | CDK4 | CDK6   | CDKN1B | CDKN2A | CHEK1 | CHEK2 | DDR2    | DNMT3A | EGFR     | EPHA2  | ERBB2  | ERBB3  |
| ERBB4  | ERRF1  | ESR1 | FBXW7  | FGFR1  | FGFR2  | FGFR3 | FLT3  | GLI1    | GLI2   | GLI3     | HRAS   | IDH2   | JAK1   |
| JAK2   | KDR    | KIT  | KRAS   | MAP2K1 | MAP2K2 | MCL1  | MDM2  | MDM4    | MET    | MLH1     | MRE11A | MSH2   | MSH6   |
| MTOR   | NF1    | NF2  | NFKBIA | NKX2-1 | NRAS   | NTRK1 | NTRK2 | NTRK3   | PALB2  | PDCD1LG2 | PDGFRA | PDGFRB | PIK3CA |
| PIK3R1 | PIK3R2 | PMS2 | POLD1  | POLE   | PTCH1  | PTEN  | RAD50 | RARA    | RET    | ROS1     | RPTOR  | SMO    | SRC    |
| STK11  | TP53   | TSC1 | TSC2   | VEGFA  | VHL    |       |       |         |        |          |        |        |        |

## 放化疗相关基因（21基因\*）

|        |       |       |       |        |       |        |         |        |      |        |       |      |        |
|--------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|---------|--------|------|--------|-------|------|--------|
| ARID1A | ATM   | ATR   | BRCA1 | BRCA2  | CHEK1 | CHEK2  | CYP2C19 | CYP2D6 | DPYD | FANCD2 | FANCF | MLH1 | MRE11A |
| PRKDC  | RAD50 | TOP2A | TPMT  | UGT1A1 | WEE1  | ZNF217 |         |        |      |        |       |      |        |

## DDR通路相关基因（33基因\*）

|       |       |        |       |       |       |       |       |        |       |       |       |       |       |
|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ATM   | ATR   | AURKA  | BAP1  | BARD1 | BLM   | BRCA1 | BRCA2 | BRIP1  | CDK12 | CHEK1 | CHEK2 | CUL3  | ERCC1 |
| FANCA | FANCC | FANCD2 | FANCE | FANCF | FANCG | FANCL | MLH1  | MRE11A | MSH2  | MSH6  | MUTYH | PALB2 | PMS2  |
| POLD1 | POLE  | PRKDC  | RAD50 | RAD51 |       |       |       |        |       |       |       |       |       |

## 其他基因（266基因\*）

|        |        |        |         |        |          |         |        |         |        |          |         |          |         |
|--------|--------|--------|---------|--------|----------|---------|--------|---------|--------|----------|---------|----------|---------|
| ABL2   | ACVR1B | ACVR2A | ADAM29  | ADGRA2 | AKT3     | AMER1   | APC    | ARFRP1  | ARID1B | ARID2    | ASXL1   | ATRX     | AURKB   |
| AXIN1  | AXL    | BCL2   | BCL2L1  | BCL2L2 | BCL6     | BCOR    | BCORL1 | BCR     | BIRC5  | BLK      | BMX     | BRD4     | BTG1    |
| BTK    | CARD11 | CBFB   | CBL     | CCND2  | CCND3    | CCNE1   | CD79A  | CD79B   | CDC73  | CDH1     | CDK8    | CDKN1A   | CDKN2B  |
| CDKN2C | CEBPA  | CHD2   | CHD4    | CIC    | CRBN     | CREBBP  | CRKL   | CRLF2   | CSF1R  | CSK      | CSNK1A1 | CTCF     | CTNNA1  |
| CTNNB1 | CXCR4  | CYLD   | DAXX    | DDR1   | DICER1   | DOT1L   | EGF    | EMSY    | EP300  | EPHA3    | EPHA5   | EPHA7    | EPHB1   |
| ERG    | ETV1   | ETV4   | ETV5    | ETV6   | EZH2     | FAM135B | FAM46C | FAS     | FAT1   | FGF10    | FGF14   | FGF19    | FGF23   |
| FGF3   | FGF4   | FGF6   | FGFR4   | FGR    | FH       | FLCN    | FLT1   | FLT4    | FOXL2  | FOXP1    | FRS2    | FUBP1    | FYN     |
| GABRA6 | GATA1  | GATA2  | GATA3   | GATA4  | GATA6    | GID4    | GNA11  | GNA13   | GNAQ   | GNAS     | GRIN2A  | GRM3     | GSK3B   |
| H3F3A  | HCK    | HGF    | HNF1A   | HSD3B1 | HSP90AA1 | IDH1    | IGF1R  | IGF2    | IKBKE  | IKZF1    | IL7R    | INHBA    | INPP4B  |
| IRF2   | IRF4   | IRS2   | ITK     | JAK3   | JUN      | KAT6A   | KDM5A  | KDM5C   | KDM6A  | KEAP1    | KEL     | KLHL6    | KMT2A   |
| KMT2C  | KMT2D  | LCK    | LIMK1   | LMO1   | LRP1     | LRP1B   | LYN    | LZTR1   | MAGI2  | MAP2K4   | MAP3K1  | MAP4K5   | MED12   |
| MEF2B  | MEN1   | MITF   | MPL     | MS4A1  | MST1R    | MYB     | MYC    | MYCL    | MYCN   | MYD88    | NEK11   | NFE2L2   | NOTCH1  |
| NOTCH2 | NOTCH3 | NPM1   | NRG1    | NRG3   | NSD1     | NUP93   | PAK3   | PARK2   | PAX5   | PBRM1    | PDK1    | PIK3C2B  | PIK3CB  |
| PIK3CD | PIK3CG | PKD2   | PLA2G1B | PLCG2  | PPP2R1A  | PRDM1   | PREX2  | PRKAR1A | PRKCI  | PRSS8    | PTK2    | PTK6     | PTPN11  |
| QKI    | RAC1   | RAF1   | RANBP2  | RB1    | RBM10    | RICTOR  | RIT1   | RNF43   | ROCK1  | ROCK2    | RUNX1   | RUNX1T1  | RXRA    |
| SDHA   | SDHB   | SDHC   | SDHD    | SETD2  | SF3B1    | SIK1    | SLIT2  | SMAD2   | SMAD3  | SMAD4    | SMARCA2 | SMARCA4  | SMARCB1 |
| SNCAIP | SOCS1  | SOX10  | SOX2    | SOX9   | SPEN     | SPOP    | SPTA1  | SRMS    | STAG2  | STAT3    | STAT4   | STK24    | SUFU    |
| SYK    | TAF1   | TBX3   | TCF7L2  | TEK    | TERT     | TET2    | TGFBR1 | TGFBR2  | TIE1   | TMPPRSS2 | TNFAIP3 | TNFRSF14 | TNFSF11 |
| TNK2   | TOP1   | TSHR   | TYK2    | U2AF1  | WEE2     | WISP3   | WT1    | XIAP    | XPO1   | YES1     | ZBTB2   | ZNF703   | ZNF750  |

附注：\*某些基因采用了不同分析流程及注释流程

## 参考文献

- 1 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*. PMID:22743296.
- 2 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*. 10.1097/JTO.0b013e3182629903. PMID:26200454.
- 3 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*. PMID:27080216.
- 4 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*. PMID:27283860.
- 5 Li B T, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. *Journal of Clinical Oncology*.
- 6 Hodi F. S., Corless C. L., Giobbie-Hurder, A., Fletcher, J. A., Zhu, M., Marino-Enriquez, A., Friedlander, P., Gonzalez, R., Weber, J. S., Gajewski, T. F., O'Day, S. J., Kim, K. B., Lawrence, D., Flaherty, K. T., Luke, J. J., Collichio, F. A., Ernstoff, M. S., Heinrich, M. C., Beadling, C., Zukotynski, K. A., Yap, J. T., Van den Abbeele, A. D., Demetri, G. D. and Fisher, D. E. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 10.1200/JCO.2012.47.7836. PMID:23775962.
- 7 Guo, J., Si, L., Kong, Y., Flaherty, K. T., Xu, X., Zhu, Y., Corless, C. L., Li, L., Li, H., Sheng, X., Cui, C., Chi, Z., Li, S., Han, M., Mao, L., Lin, X., Du, N., Zhang, X., Li, J., Wang, B. and Qin, S. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-KIT mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 10.1200/JCO.2010.33.9275. PMID:21690468.
- 8 Carvajal RD1, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 10.1001/jama.2011.746. PMID:21642685.
- 9 Shigematsu, H. and Gazdar, A. F. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*. 10.1002/ijc.21496. PMID:16231326.
- 10 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*. 10.1097/JTO.0b013e31821528d3. PMID:21623265.
- 11 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*. 10.1158/2159-8290.CD-15-0285. PMID:25971938.
- 12 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*. PMID:25971939.
- 13 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*. PMID:26729443.
- 14 Dewaele B1, Wasag B, Cools J, Sciot R, Prenen H, Vandenbergh P, Wozniak A, Schöffski P, Marynen P, Debiec-Rychter M. Activity of dasatinib, a dual SRC/ABL kinase inhibitor, and IPI-504, a heat shock protein 90 inhibitor, against gastrointestinal stromal tumor-associated PDGFRAD842V mutation. *Clin Cancer Res*. 10.1158/1078-0432.CCR-08-0533. PMID:18794084.
- 15 A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J]. Trent J C, Wathen K, Von Mehren M, et al. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(15 suppl): 10006-10006.
- 16 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*. PMID:23533264.
- 17 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*. 10.1093/annonc/mdw559.
- 18 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.
- 19 Goodman AM1,2,3, Piccioni D4, Kato S1,2, Boichard A2, Wang HY5, Frampton G6, Lippman SM1,2, Connelly C6, Fabrizio D6, Miller V6, Sicklick JK7, Kurzrock R1,2. Prevalence of PDL1 Amplification and Preliminary Response to Immune Checkpoint Blockade in Solid Tumors. *JAMA Oncol*. 10.1001/jamaoncol.2018.1701. PMID:29902298.
- 20 Yearley JH1, Gibson C2, Yu N3, Moon C3, Murphy E3, Juco J3, Lunceford J3, Cheng J3, Chow LQM4, Seiwert TY5, Handa M3, Tomassini JE3, McClanahan T3. PD-L2 Expression in Human Tumors: Relevance to Anti-PD-1 Therapy in Cancer. *Clin Cancer Res*. 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761. PMID:28619999.
- 21 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, Gasmir 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*. 10.1126/science.aaa1348. PMID:25765070.

## 参考文献

- 22 Santin AD1, Bellone S2, Buza N3, Choi J4, Schwartz PE2, Schlessinger J5, Lifton RP4. Regression of Chemotherapy-Resistant Polymerase  $\epsilon$  (POLE) Ultra-Mutated and MSH6 Hyper-Mutated Endometrial Tumors with Nivolumab. Clin Cancer Res. 10.1158/1078-0432.CCR-16-1031. PMID:27486176.
- 23 Mehnert JM, Panda A, Zhong H, Hirshfield K, Damare S, Lane K, Sokol L, Stein MN, Rodriguez-Rodriguez L, Kaufman HL, Ali S, Ross JS, Pavlick DC, Bhanot G, White EP, DiPaola RS, Lovell A, Cheng J, Ganesan S. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. J Clin Invest. 10.1172/JCI84940. PMID:27159395.
- 24 Gong J1, Wang C1, Lee PP1, Chu P1, Fakih M1. Response to PD-1 Blockade in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Harboring a POLE Mutation. J Natl Compr Canc Netw. PMID:28188185.
- 25 Borghaei H1, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 10.1056/NEJMoa1507643. PMID:26412456.
- 26 Dong ZY1,2, Zhong WZ1, Zhang XC1, Su J1, Xie Z1, Liu SY1, Tu HY1, Chen HJ1, Sun YL1, Zhou Q1, Yang JJ1, Yang XN1, Lin JX1, Yan HH1, Zhai HR1,2, Yan LX3, Liao RQ1, Wu SP1, Wu YL4,2. Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 10.1158/1078-0432.CCR-16-2554. PMID:28039262.
- 27 Teo M Y, Seier K, Ostrovskaya I, et al. DNA damage repair and response (DDR) gene alterations (alt) and response to PD1/PDL1 blockade in platinum-treated metastatic urothelial carcinoma (mUC)[J]. Journal of Clinical Oncology.
- 28 Teo MY1, Seier K1, Ostrovskaya I1, Regazzi AM1, Kania BE1, Moran MM1, Cipolla CK1, Bluth MJ1, Chaim J1, Al-Ahmadie H1, Snyder A1, Carlo M11, Solit DB1, Berger MF1, Funt S1, Wolchok JD1, Iyer G1, Bajorin DF1, Callahan MK1, Rosenberg JE1. Alterations in DNA Damage Response and Repair Genes as Potential Marker of Clinical Benefit From PD-1/PD-L1 Blockade in Advanced Urothelial Cancers. J Clin Oncol. 10.1200/JCO.2017.75.7740. PMID:29489427.
- 29 Miao D1,2, Margolis CA1,2, Gao W1, Voss MH3,4, Li W5, Martini DJ1, Norton C1, Bossé D1, Wankowicz SM1,2, Cullen D6, Horak C6, Wind-Rotolo M6, Tracy A2, Giannakis M1,2, Hodi FS1, Drake CG7, Ball MW8, Allaf ME8, Snyder A3, Hellmann MD3,4, Ho T9, Motzer RJ3,4, Signoretti S1, Kaelin WG Jr1,10, Choueiri TK11, Van Allen EM11,2. Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. Science. 10.1126/science.aan5951. PMID:29301960.
- 30 Kato S1, Goodman A2, Walavalkar V3, Barkauskas DA4, Sharabi A2,5, Kurzrock R2. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. Clin Cancer Res. 10.1158/1078-0432.CCR-16-3133. PMID:28351930.
- 31 Herbst RS1, Baas P2, Kim DW3, Felip E4, Pérez-Gracia JL5, Han JY6, Molina J7, Kim JH8, Arvis CD9, Ahn MJ10, Majem M11, Fidler MJ12, de Castro G Jr13, Garrido M14, Lubiniecki GM15, Shentu Y15, Im E15, Dolled-Filhart M15, Garon EB16. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. PMID:26712084.
- 32 Gainor JF1, Shaw AT2, Sequist LV2, Fu X3, Azzoli CG2, Piotrowska Z2, Huynh TG3, Zhao L3, Fulton L2, Schultz KR2, Howe E2, Farago AF2, Sullivan RJ2, Stone JR3, Digumarthy S4, Moran T5, Hata AN2, Yagi Y3, Yeap BY2, Engelman JA2, Mino-Kenudson M6. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. Clin Cancer Res. 10.1158/1078-0432.CCR-15-3101. PMID:27225694.
- 33 Shin DS1, Zaretsky JM1, Escuin-Ordinas H1, Garcia-Diaz A1, Hu-Lieskovan S1, Kalbasi A1, Grasso CS1, Hugo W1, Sandoval S1, Torrejon DY1, Palaskas N1, Rodriguez GA1, Parisi G1, Azhdam A1, Chmielowski B1,2, Cherry G1, Seja E1, Berent-Maoz B1, Shintaku IP1, Le DT3, Pardoll DM3, Diaz LA Jr3, Tumei PC1, Graeber TG1,2, Lo RS1,2, Comin-Anduix B1,2, Ribas A4,2. Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations. Cancer Discov. 10.1158/2159-8290.CD-16-1223. PMID:27903500.
- 34 Zaretsky JM1, Garcia-Diaz A1, Shin DS1, Escuin-Ordinas H1, Hugo W1, Hu-Lieskovan S1, Torrejon DY1, Abril-Rodriguez G1, Sandoval S1, Barthly L1, Saco J1, Homet Moreno B1, Mezzadra R1, Chmielowski B1, Ruchalski K1, Shintaku IP1, Sanchez PJ1, Puig-Saus C1, Cherry G1, Seja E1, Kong X1, Pang J1, Berent-Maoz B1, Comin-Anduix B1, Graeber TG1, Tumei PC1, Schumacher TN1, Lo RS1, Ribas A1. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. N Engl J Med. 10.1056/NEJMoa1604958. PMID:27433843.
- 35 Peng W1, Chen JQ1, Liu C1, Malu S1, Creasy C1, Tetzlaff MT2, Xu C1, McKenzie JA1, Zhang C1, Liang X1, Williams LJ1, Deng W1, Chen G1, Mbofung R1, Lazar AJ3, Torres-Cabala CA3, Cooper ZA4, Chen PL3, Tieu TN5, Spranger S6, Yu X1, Bernatchez C1, Forget MA1, Haymaker C1, Amaria R1, McQuade JL7, Glitza IC1, Cascone T7, Li HS8, Kwong LN9, Heffernan TP5, Hu J10, Bassett RL Jr10, Bosenberg MW11, Woodman SE1, Overwijk WW1, Lizée G1, Roszik J12, Gajewski TF6, Wargo JA4, Gershenwald JE13, Radvanyi L1, Davies MA14, Hwu P14. Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. Cancer Discov. 10.1158/2159-8290.CD-15-0283. PMID:26645196.
- 36 Ferdinandos Skoulidis, Matthew David Hellmann, Mark M. Awad, Hira Rizvi, Brett W. Carter, Warren Denning. STK11/LKB1 co-mutations to predict for de novo resistance to PD-1/PD-L1 axis blockade in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. Journal of Clinical Oncology 35. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.9016.
- 37 Sihto Harri H, Sarlomo-Rikala Maarit M, Tynnenen Olli O, Tanner Minna M, Andersson Leif C LC, Franssila Kaarle K, Nupponen Nina N, Joensuu Heikki H. KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutations and KIT amplifications in human solid tumors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. PMID:15545668.
- 38 Woodman Scott E SE, Davies Michael A MA. Targeting KIT in melanoma: a paradigm of molecular medicine and targeted therapeutics. Biochemical pharmacology. PMID:20457136.
- 39 Beadling Carol C, Jacobson-Dunlop Erick E, Hodi F Stephen FS, Le Claudia C, Warrick Andrea A, Patterson Janice J, Town Ajia A, Harlow Amy A, Cruz Frank F3rd, Azar Sharl S, Rubin Brian P BP, Muller Susan S, West Rob R, Heinrich Michael C MC, Corless Christopher L CL. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. PMID:18980976.
- 40 Joensuu, H., Pupa, M., Sihto, H., Tynnenen, O. and Nupponen, N. N. Amplification of genes encoding KIT, PDGFRalpha and VEGFR2 receptor tyrosine kinases is frequent in glioblastoma multiforme. J Pathol. 10.1002/path.1823. PMID:16021678.
- 41 Nobusawa, S., Stawski, R., Kim, Y. H., Nakazato, Y. and Ohgaki, H. Amplification of the PDGFRA, KIT and KDR genes in glioblastoma: a population-based study. Neuropathology. 10.1111/j.1440-1789.2011.01204.x. PMID:21382095.
- 42 Liegl B B, Kepten I I, Le C C, Zhu M M, Demetri G D GD, Heinrich M C MC, Fletcher C D M CD, Corless C L CL, Fletcher J A JA. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. The Journal of pathology. PMID:18623623.

## 参考文献

- 43 Cho, J. H., Kim, K. M., Kwon, M., Kim, J. H. and Lee, J. Nilotinib in patients with metastatic melanoma harboring KIT gene aberration. *Invest New Drugs*. 10.1007/s10637-011-9763-9. PMID:22068222.
- 44 Fearon, E. R. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol*. 10.1146/annurev-pathol-011110-130235. PMID:21090969.
- 45 Markowitz, S. D. and Bertagnolli, M. M. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMra0804588. PMID:20018966.
- 46 Goss, K. H. and Groden, J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol*. PMID:10784639.
- 47 Caldwell, C. M. and Kaplan, K. B. The role of APC in mitosis and in chromosome instability. *Adv Exp Med Biol*. PMID:19928352.
- 48 Balgouranidou I I,Matthaios D D,Karayiannakis A A,Bolanaki H H,Michailidis P P,Xenidis N N,Amarantidis K K,Chelis L L,Trypsianis G G,Chatzaki E E,Lianidou E S ES,Kakolyris S S. Prognostic role of APC and RASSF1A promoter methylation status in cell free circulating DNA of operable gastric cancer patients. *Mutation research*. PMID:26073472.
- 49 Cabrera C M CM,López-Nevot M A MA. APC and chromosome instability in colorectal cancer. *Revista espan?ola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espan?ola de Patologi?a Digestiva*. PMID:16351465.
- 50 Dikovskaya D1, Zumbunn J, Penman GA, Näthke IS. The adenomatous polyposis coli protein: in the limelight out at the edge. *Trends Cell Biol*. PMID:11514192.
- 51 Sengupta S1, Ralhan R, Wasylyk B. Tumour regression in a ligand inducible manner mediated by a chimeric tumour suppressor derived from p53. *Oncogene*. 10.1038/sj.onc.1203256. PMID:10656680.
- 52 Nakamura M1, Zhou XZ, Lu KP. Critical role for the EB1 and APC interaction in the regulation of microtubule polymerization. *Curr Biol*. PMID:11470413.
- 53 Fodde R1, Kuipers J, Rosenberg C, Smits R, Kielman M, Gaspar C, van Es JH, Breukel C, Wiegant J, Giles RH, Clevers H. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol*. 10.1038/35070129. PMID:11283620.
- 54 Schlosshauer P W PW,Brown S A SA,Eisinger K K,Yan Q Q,Guglielminetti E R ER,Parsons R R,Ellenson L H LH,Kitajewski J J. APC truncation and increased beta-catenin levels in a human breast cancer cell line. *Carcinogenesis*. PMID:10874025.
- 55 Tanwar, P. S., Zhang, L., Kaneko-Tarui, T., Curley, M. D., Taketo, M. M., Rani, P., Roberts, D. J. and Teixeira, J. M. Mammalian target of rapamycin is a therapeutic target for murine ovarian endometrioid adenocarcinomas with dysregulated Wnt/beta-catenin and PTEN. *PLoS One*. 10.1371/journal.pone.0020715. PMID:21695255.
- 56 Kogan, Y., Halevi-Tobias, K. E., Hochman, G., Baczmanska, A. K., Leyns, L. and Agur, Z. A new validated mathematical model of the Wnt signalling pathway predicts effective combinational therapy by sFRP and Dkk. *Biochem J*. 10.1042/BJ20111887. PMID:22356261.
- 57 Lachenmayer, A., Alsinet, C., Savic, R., Cabellos, L., Toffanin, S., Hoshida, Y., Villanueva, A., Minguez, B., Newell, P., Tsai, H. W., Barretina, J., Thung, S., Ward, S. C., Bruix, J., Mazzaferro, V., Schwartz, M., Friedman, S. L. and Llovet, J. M. Wnt-pathway activation in two molecular classes of hepatocellular carcinoma and experimental modulation by sorafenib. *Clin Cancer Res*. 10.1158/1078-0432.CCR-11-2322. PMID:22811581.
- 58 Zhu, J., Zhang, S., Gu, L. and Di, W. Epigenetic silencing of DKK2 and Wnt signal pathway components in human ovarian carcinoma. *Carcinogenesis*. 10.1093/carcin/bgs278. PMID:22964660.
- 59 Malz M1, Weber A, Singer S, Riehmer V, Bissinger M, Riener MO, Longerich T, Soll C, Vogel A, Angel P, Schirmacher P, Breuhahn K. Overexpression of far upstream element binding proteins: a mechanism regulating proliferation and migration in liver cancer cells. *Hepatology*. 10.1002/hep.23051. PMID:19585652.
- 60 Yan Zhijiang Z,Cui Kairong K,Murray Darryl M DM,Ling Chen C,Xue Yutong Y,Gerstein Amy A,Parsons Ramon R,Zhao Keji K,Wang Weidong W. PBAF chromatin-remodeling complex requires a novel specificity subunit, BAF200, to regulate expression of selective interferon-responsive genes. *Genes and development*. PMID:15985610.
- 61 Li Meng M,Zhao Hong H,Zhang Xiaosong X,Wood Laura D LD,Anders Robert A RA,Choti Michael A MA,Pawlik Timothy M TM,Daniel Hubert D HD,Kannangai Rajesh R,Offerhaus G Johan A GJ,Velculescu Victor E VE,Wang Linfang L,Zhou Shibin S,Vogelstein Bert B,Hruban Ralph H RH,Papadopoulos Nick N,Cai Jianqiang J,Torbenso Michael S MS,Kinzler Kenneth W KW. Inactivating mutations of the chromatin remodeling gene ARID2 in hepatocellular carcinoma. *Nature genetics*. PMID:21822264.
- 62 Zhao Hong H,Wang Jian J,Han Yongqing Y,Huang Zhen Z,Ying Jianming J,Bi Xinyu X,Zhao Jianjun J,Fang Yi Y,Zhou Haitao H,Zhou Jianguo J,Li Zhiyu Z,Zhang Yefan Y,Yang Xue X,Yan Tao T,Wang Linfang L,Torbenso Michael S MS,Cai Jianqiang J. ARID2: a new tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. PMID:22095441.
- 63 Cajuso, T., Hanninen, U. A., Kondelin, J., Gylfe, A. E., Tanskanen, T., Katainen, R., Pitkanen, E., Ristolainen, H., Kaasinen, E., Taipale, M., Taipale, J., Bohm, J., Renkonen-Sinisalo, L., Mecklin, J. P., Jarvinen, H., Tuupainen, S., Kilpivaara, O. and Vahteristo, P. Exome sequencing reveals frequent inactivating mutations in ARID1A, ARID1B, ARID2 and ARID4A in microsatellite unstable colorectal cancer. *Int J Cancer*. 10.1002/ijc.28705. PMID:24382590.
- 64 Zhu Beibei B,Tian Jing J,Zhong Rong R,Tian Yao Y,Chen Wei W,Qian Jiaming J,Zou Li L,Xiao Min M,Shen Na N,Yang Hong H,Lou Jiao J,Qiu Qian Q,Ke Juntao J,Lu Xinghua X,Song Wei W,Li Hui H,Liu Li L,Wang Li L,Miao Xiaoping X. Genetic variants in the SWI/SNF complex and smoking collaborate to modify the risk of pancreatic cancer in a Chinese population. *Molecular carcinogenesis*. PMID:24585446.
- 65 Biankin, A. V., Waddell, N., Kassahn, K. S., Gingras, M. C., Muthuswamy, L. B., Johns, A. L., Miller, D. K., Wilson, P. J., Patch, A. M., Wu, J., Chang, D. K., Cowley, M. J., Gardiner, B. B., Song, S., Harliwong, I., Idrisoglu, S., Nourse, C., Nourbakhsh, E., Manning, S., Wani, S., Gongora, M., Pajic, M., Scarlett, C. J., Gill, A. J., Pinho, A. V., Rooman, I., Anderson, M., Holmes, O., Leonard, C., Taylor, D., Wood, S., Xu, Q., Nones, K., Fink, J. L., Christ, A., Bruxner, T., Cloonan, N., Kolle, G., Newell, F., Pinese, M., Mead, R. S., Humphris, J. L., Kaplan, W., Jones, M. D., Colvin, E. K., Nagrial, A. M., Humphrey, E. S., Chou, A., Chin, V. T., Chantrill, L. A., Mawson, A., Samra, J. S., Kench, J. G., Lovell, J. A., Daly, R. J., Merrett, N. D., Toon, C., Epari, K., Nguyen, N. Q., Barbour, A., Zeps, N., Kakkar, N., Zhao, F., Wu, Y. Q., Wang, M., Muzny, D. M., Fisher, W. E., Brunicardi, F. C., Hodges, S. E., Reid, J. G., Drummond, J., Chang, K., Han, Y., Lewis, L. R., Dinh, H., Buhay, C. J., Beck, T., Timms, L., Sam, M., Begley, K., Brown, A., Pai, D., Panchal, A., Buchner, N., De Borja, R., Denroche, R. E., Yung, C. K., Serra, S., Onetto, N., Mukhopadhyay, D., Tsao, M. S., Shaw, P. A., Petersen, G. M., Gallinger, S., Hruban, R. H., Maitra, A., Iacobuzio-Donahue, C. A., Schulick, R. D., Wolfgang, C. L., Morgan, R. A., Lawlor, R. T., Capelli, P., Corbo, V., Scardoni, M., Tortora, G., Tempero, M. A., Mann, K. M., Jenkins, N. A., Perez-Mancera, P. A., Adams, D. J., Largaespada, D. A., Wessels, L. F., Rust, A. G., Stein, L. D., Tuveson, D. A., Copeland, N. G., Musgrave, E. A., Scarpa, A., Eshleman, J. R., Hudson, T. J., Sutherland, R. L., Wheeler, D. A., Pearson, J. V., McPherson, J. D., Gibbs, R. A. and Grimmond, S. M. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature*. 10.1038/nature11547. PMID:23103869.



## 参考文献

- 66 Hodis Eran E, Watson Ian R IR, Kryukov Gregory V GV, Arold Stefan T ST, Imielinski Marcin M, Theurillat Jean-Philippe JP, Nickerson Elizabeth E, Auclair Daniel D, Li Liren L, Place Chelsea C, Dicara Daniel D, Ramos Alex H AH, Lawrence Michael S MS, Cibulskis Kristian K, Sivachenko Andrey A, Voet Douglas D, Saksena Gordon G, Stransky Nicolas N, Onofrio Robert C RC, Winckler Wendy W, Ardlie Kristin K, Wagle Nikhil N, Wargo Jennifer J, Chong Kelly K, Morton Donald L DL, Stemke-Hale Katherine K, Chen Guo G, Noble Michael M, Meyerson Matthew M, Ladbury John E JE, Davies Michael A MA, Gershenwald Jeffrey E JE, Wagner Stephan N SN, Hoon Dave S B DS, Schadendorf Dirk D, Lander Eric S ES, Gabriel Stacey B SB, Getz Gad G, Garraway Levi A LA, Chin Lynda L. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 10.1016/j.cell.2012.06.024. PMID:22817889.
- 67 Manceau Gilles G, Letouze Eric E, Guichard Cécile C, Didelot Audrey A, Cazes Aurelie A, Corté Héléne H, Fabre Elizabeth E, Pallier Karine K, Imbeaud Sandrine S, Le Pimpec-Barthes Françoise F, Zucman-Rossi Jessica J, Laurent-Puig Pierre P, Blons Héléne H. Recurrent inactivating mutations of ARID2 in non-small cell lung carcinoma. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. PMID:23047306.
- 68 You J1, Yang H2, Lai Y2, Simon L3, Au J4, Burkart AL5. AT-rich interactive domain 2, p110 $\alpha$ , p53, and  $\beta$ -catenin protein expression in hepatocellular carcinoma and clinicopathologic implications. *Hum Pathol*. 10.1016/j.humpath.2015.01.001. PMID:25701229.
- 69 Pan D1, Kobayashi A1,2, Jiang P3, Ferrari de Andrade L1, Tay RE1, Luoma AM1, Tsoucas D3, Qiu X4, Lim K4, Rao P4, Long HW4, Yuan GC3, Doench J5, Brown M4, Liu XS6, Wucherpennig KW7,8. A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. *Science*. 10.1126/science.aao1710. PMID:29301958.
- 70 Yeudall, W. A. p53 mutation in the genesis of metastasis. *Subcell Biochem*. 10.1007/978-94-017-9211-0\_6. PMID:25201191.
- 71 Hollstein M M, Sidransky D D, Vogelstein B B, Harris C C CC. p53 mutations in human cancers. *Science (New York, N.Y.)*. PMID:1905840.
- 72 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*. PMID:1384667.
- 73 Clore GM1, Omichinski JG, Sakaguchi K, Zambrano N, Sakamoto H, Appella E, Gronenborn AM. High-resolution structure of the oligomerization domain of p53 by multidimensional NMR. *Science*. PMID:8023159.
- 74 Chène P1. The role of tetramerization in p53 function. *Oncogene*. 10.1038/sj.onc.1204373. PMID:11420672.
- 75 Kreaehling, J. M., Foroutan, P., Reed, D., Martinez, G., Razaboudski, T., Bui, M. M., Raghavan, M., Letson, D., Gillies, R. J. and Altiock, S. Wee1 inhibition by MK-1775 leads to tumor inhibition and enhances efficacy of gemcitabine in human sarcomas. *PLoS One*. 10.1371/journal.pone.0057523. PMID:23520471.
- 76 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*. PMID:20107315.
- 77 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*.
- 78 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*.
- 79 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*. 10.1158/1535-7163.MCT-14-0735-T. PMID:25504633.
- 80 Ishida Y1, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. PMID:1396582.
- 81 Freeman GJ1, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. PMID:11015443.
- 82 Latchman Y1, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*. 10.1038/85330. PMID:11224527.
- 83 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*. 10.1056/NEJMoa1500596. PMID:26028255.
- 84 Vrbjar N, Ziegelhöffer A, D#rba A, Styk J. [The regulatory role of membrane protein conformation in trans-sarcolemmal transport of cations during the contraction-relaxation cycle of the heart]. *Bratisl Lek Listy*. PMID:2420421.
- 85 6. Gilberto Lopes, Yi-Long Wu, Iveta Kudaba, Dariusz Kowalski, Byoung Chul Cho, Gilberto Castro, Vichien Srimuninnimit, Igor Bondarenko, Kaoru Kubota, Gregory M. Lubiniecki, Jin Zhang, Debra A. Kush, Tony Mok. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)  $\geq$  1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol*.
- 86 El-Khoueiry AB1, Sangro B2, Yau T3, Crocenzi TS4, Kudo M5, Hsu C6, Kim TY7, Choo SP8, Trojan J9, Welling TH Rd10, Meyer T11, Kang YK12, Yeo W13, Chopra A14, Anderson J15, Dela Cruz C15, Lang L15, Neely J15, Tang H15, Dastani HB15, Melero I16. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 10.1016/S0140-6736(17)31046-2. PMID:28434648.
- 87 Fuchs CS1, Doi T2, Jang RW3,4, Muro K5, Satoh T6, Machado M7, Sun W8,9, Jalal SI10, Shah MA11, Metges JP12, Garrido M13, Golan T14,15, Mandala M16, Wainberg ZA17, Catenacci DV18, Ohtsu A2, Shitara K2, Geva R19, Bleeker J20, Ko AH21, Ku G22, Philip P23, Enzinger PC24, Bang YJ25, Levitan D26, Wang J26, Rosales M26, Dalal RP26, Yoon HH27. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 10.1001/jamaoncol.2018.0013. PMID:29543932.
- 88 10. Yung-Jue Bang, Kei Muro, Charles S. Fuchs, Talia Golan, Ravit Geva, Hiroki Hara, Shadia Ibrahim Jalal, Christophe Borg, Toshihiko Doi, Zev A.ainberg, Jiangdian Wang, Minori Koshiji, Rita P. Dalal, Hyun Cheol. KEYNOTE-059 cohort 2: Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*.

## 参考文献

- 89 Robert C1, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1503093. PMID:25891173.
- 90 Weber, J. S., D'Angelo, S. P., Minor, D., Hodi, F. S., Gutzmer, R., Neyns, B., Hoeller, C., Khushalani, N. I., Miller, W. H., Jr., Lao, C. D., Linette, G. P., Thomas, L., Lorigan, P., Grossmann, K. F., Hassel, J. C., Maio, M., Sznol, M., Ascierto, P. A., Mohr, P., Chmielowski, B., Bryce, A., Svane, I. M., Grob, J. J., Krackhardt, A. M., Horak, C., Lambert, A., Yang, A. S. and Larkin, J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 10.1016/S1470-2045(15)70076-8. PMID:25795410.
- 91 Ferris RL1, Blumenschein G Jr1, Fayette J1, Guigay J1, Colevas AD1, Licitra L1, Harrington K1, Kasper S1, Vokes EE1, Even C1, Worden F1, Saba NF1, Iglesias Docampo LC1, Haddad R1, Rordorf T1, Kiyota N1, Tahara M1, Monga M1, Lynch M1, Geese WJ1, Kopit J1, Shaw JW1, Gillison ML1. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1602252. PMID:27718784.
- 92 Motzer RJ1, Tannir NM1, McDermott DF1, Arén Frontera O1, Melichar B1, Choueiri TK1, Plimack ER1, Barthélémy P1, Porta C1, George S1, Powles T1, Donskov F1, Neiman V1, Kollmannsberger CK1, Salman P1, Gurney H1, Hawkins R1, Ravaud A1, Grimm MO1, Bracarda S1, Barrios CH1, Tomita Y1, Castellano D1, Rini BI1, Chen AC1, Mekan S1, McHenry MB1, Wind-Rotolo M1, Doan J1, Sharma P1, Hammers HJ1, Escudier B1; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1712126. PMID:29562145.
- 93 Balar AV1, Castellano D2, O'Donnell PH3, Grivas P4, Vuky J5, Powles T6, Plimack ER7, Hahn NM8, de Wit R9, Pang L10, Savage MJ10, Perini RF10, Keefe SM10, Bajorin D11, Bellmunt J12. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. PMID:28967485.
- 94 Bellmunt J1, de Wit R1, Vaughn DJ1, Fradet Y1, Lee JL1, Fong L1, Vogelzang NJ1, Climent MA1, Petrylak DP1, Choueiri TK1, Necchi A1, Gerritsen W1, Gurney H1, Quinn DI1, Culine S1, Sternberg CN1, Mai Y1, Poehlein CH1, Perini RF1, Bajorin DF1; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1613683. PMID:28212060.
- 95 Powles T1, O'Donnell PH2, Massard C3, Arkenau HT4, Friedlander TW5, Hoimes CJ6, Lee JL7, Ong M8, Sridhar SS9, Vogelzang NJ10, Fishman MN11, Zhang J11, Srinivas S12, Parikh J13, Antal J14, Jin X14, Gupta AK14, Ben Y15, Hahn NM16. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol*. 10.1001/jamaoncol.2017.2411. PMID:28817753.
- 96 Apolo AB1, Infante JR1, Balmanoukian A1, Patel MR1, Wang D1, Kelly K1, Mega AE1, Britten CD1, Ravaud A1, Mita AC1, Safran H1, Stinchcombe TE1, Srdanov M1, Gelb AB1, Schlichting M1, Chin K1, Gulley JL1. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 10.1200/JCO.2016.71.6795. PMID:28375787.
- 97 Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., Hassel, J. C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzech, 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*. 10.1056/NEJMoa1412082. PMID:25399552.
- 98 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, Baudelet 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*. 10.1016/S1470-2045(15)70054-9. PMID:25704439.
- 99 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*. 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. PMID:26952546.
- 100 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*. 10.1056/NEJMoa1406498. PMID:25409260.
- 101 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*. 10.1126/science.aad0095. PMID:26359337.
- 102 Henn BM1, Botigué LR1, Bustamante CD2, Clark AG3, Gravel S4. Estimating the mutation load in human genomes. *Nat Rev Genet*. 10.1038/nrg3931. PMID:25963372.
- 103 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*. 10.1186/s13073-017-0424-2. PMID:28420421.
- 104 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 LJ1, 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*. 10.1056/NEJMoa1613493. PMID:28636851.

## 参考文献

- 105 Hellmann MD1, Ciuleanu TE1, Pluzanski A1, Lee JS1, Otterson GA1, Audigier-Valette C1, Minenza E1, Linardou H1, Burgers S1, Salman P1, Borghaei H1, Ramalingam SS1, Brahmer J1, Reck M1, O'Byrne KJ1, Geese WJ1, Green G1, Chang H1, Szustakowski J1, Bhagavatheeswaran P1, Healey D1, Fu Y1, Nathan F1, Paz-Ares L1. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1801946. PMID:29658845.
- 106 Gandara DR1, Paul SM2, Kowanetz M2, Schleifman E2, Zou W2, Li Y2, Rittmeyer A3, Fehrenbacher L4, Otto G5, Malboeuf C5, Lieber DS5, Lipson D5, Silterra J5, Amler L2, Riehl T2, Cummings CA2, Hegde PS2, Sandler A2, Ballinger M2, Fabrizio D5, Mok T6, Shames DS7. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med*. 10.1038/s41591-018-0134-3. PMID:30082870.
- 107 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)*. 10.3390/genes6010046. PMID:25685876.
- 108 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*. 10.1200/JCO.2015.65.1067. PMID:27022117.
- 109 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*. 10.1016/j.jmoldx.2016.07.010. PMID:27863258.
- 110 Salipante SJ1, Scroggins SM1, Hampel HL2, Turner EH1, Pritchard CC3. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem*. 10.1373/clinchem.2014.223677. PMID:24987110.
- 111 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*. 10.1200/JCO.2009.23.3452. PMID:20008640.
- 112 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*. 10.1038/sj.bjc.6604867. PMID:19165197.
- 113 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*. 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. PMID:28734759.
- 114 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*. 10.1056/NEJMoa022289. PMID:12867608.
- 115 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*. 10.1200/JCO.2009.27.1825. PMID:20498393.
- 116 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*. 10.1245/s10434-015-4807-6. PMID:26271397.
- 117 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*. 10.1200/JCO.2010.30.1366. PMID:21383284.
- 118 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*. 10.1200/JCO.2010.33.0092. PMID:21747089.