

样本编号:



基本信息



样本信息

本报告采用第二代测序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。



具有临床意义结果汇总

基因变异	参考序列	临床意义注释	原发性肝癌中的 治疗方式	其他肿瘤中的 治疗方式	相关临 床试验
JAK2 T557A	NM_004972	JAK2 基因第 557 位编码子 苏氨酸变为丙氨酸	无	鲁索替尼 (FDA 批准, CFDA 未批准)	有
LRP1B R942*	NM_018557	LRP1B 基因第 942 位编码 子精氨酸变为终止密码子	无	无	有
U2AF1 S34Y	NM_006758	U2AF1 基因第 34 位编码 子丝氨酸变为酪氨酸	无	无	无
TP53 K120E	NM_001126112	TP53 基因第 120 位编码子 赖氨酸变为谷氨酸	无	无	有

附注：报告列出的药物疗效可能在该患者所属肿瘤类型不同临床试验中疗效不同。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。



详细基因变异临床信息解析

基因变异	解释说明
JAK2 T557A	JAK2 基因编码一种酪氨酸激酶蛋白，是 JAK/STAT 信号通路的关键蛋白，参与细胞因子受体调控，在造血过程中发挥着重要作用 ¹ 。双等位敲除生殖系 JAK2 基因后会引起胚胎致死 ^{2,3} 。JAK2 突变是骨髓增殖性肿瘤的致病因素 ¹ 。霍奇金淋巴瘤存在 JAK2 基因扩增 ^{4,5} ，霍奇金淋巴瘤中 STAT3 和 STAT5 常见持续激活 ^{6,7} 。TCGA 数据库（2016 年，cBioPortal）显示，JAK2 基因在原发性肝癌中的变异比例为 1%到 2%。T557A 变异使 JAK2 基因第 557 位编码子苏氨酸变为丙氨酸。JAK2 基因第 557 位编码子位于 JAK2 蛋白 JH2 激酶结构域的 ATP 结合位点，能够通过氢键与 ATP 的磷酸基团相互作用 ⁸ 。该位点由苏氨酸变为丙氨酸为氨基酸的非保守性置换，因而 T557A 变异可能会影响 JAK2 蛋白功能。靶向 JAK1/ JAK2 的抑制剂鲁索替尼已被 FDA 批准用于骨髓纤维化的治疗。文献报道，一位携带 PCM1-JAK2 融合的慢性嗜酸性白血病患者服用鲁索替尼后病情缓解超过 12 个月 ⁹ 。II 期临床试验显示，JAK2 基因突变的复发性白血病患者服用鲁索替尼后，3 位患者对药物有明显响应，其中 2 人病情完全缓解 ¹⁰ 。鲁索替尼治疗非小细胞肺癌已进入临床 II 期试验（NCT02119650）。
TP53 K120E	TP53 基因编码的 p53 抑癌蛋白在恶性晚期肿瘤中普遍存在着功能性缺失 ¹¹ 。TP53 包含 N 端反式激活结构域、DNA 结合核心结构域、四聚体化结构域和 C 端调控结构域。大量研究证实 p53 蛋白的变异和缺失与多种肿瘤的发生相关 ^{12,13} 。TCGA 数据库（2016 年，cBioPortal）显示，TP53 基因在原发性肝癌中的变异比例为 30%到 61%。K120E 变异使 TP53 基因第 120 位编码子赖氨酸变为谷氨酸。K120E 变异使 p53 的抑癌功能部分丧失，导致细胞获得抵抗凋亡及细胞周期阻滞的能力 ¹⁴ 。目前尚无 FDA 批准靶向 TP53 的治疗方式。研究显示 TP53 突变可能对 Wee1 抑制剂 MK-1775 敏感 ^{15,16} ，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 p53 突变可以干扰 G1 期检查点，因此在 TP53 突变的肿瘤中使用 MK-1775 靶向于 G2 期检查点可以发挥联合致死作用。临床结果显示，在 TP53 缺失突变的卵巢癌中，MK-1775 的部分缓解率为 78.6%（11/14）（NCT01357161）。TP53 基因变异的临床实践效果尚不明确。
LRP1B R942*	LRP1B 基因编码的蛋白是低密度脂蛋白（LDL）受体家族成员之一，这类受体蛋白参与受体介导的细胞内吞作用 ¹⁷ 。LRP1B 作为一种抑癌基因，可与 Frizzled-1 受体下调 Wnt 信号通路的活性 ¹⁸ 。LRP1B 基因缺失或失活突变在多种肿瘤中发生，如非小细胞肺癌、食管鳞状细胞癌、甲状腺癌及卵巢癌等 ^{19,20,21,22} 。此外，在肾癌细胞中，LRP1B 基因缺失可引起细胞的非锚定生长和细胞迁移 ²³ 。TCGA 数据库（2016 年，cBioPortal）显示，LRP1B 基因在原发性肝癌中的变异比例为 8%到 9%。R942*变异使 LRP1B 基因第 942 位编码子精氨酸变为终止密码子，预测分析该变异可能会引发无义介导的 mRNA 降解，导致蛋白表达缺失。研究发现，在浆液性卵巢癌患者中，LRP1B 的缺失或下调与化疗耐药相关；浆液性卵巢癌细胞系证实，LRP1B 低表达的细胞对多柔比星不敏感 ²¹ 。目前尚无 FDA 批准靶向 LRP1B 的药物，Wnt 抑制剂 LGK974 和 PRI-724 用于 Wnt 信号通路异常的肿瘤已经进入临床试验（NCT01351103，NCT01764477）。

样本编号:

U2AF1 S34Y	U2 核内小 RNA 辅助因子 1（U2AF1）基因编码一种剪接体成员。该基因编码的蛋白是构成 U2 辅助因子的一部分，U2 辅助因子的作用是实现 RNA 剪接。U2AF1 基因变异与 MDS 骨髓增生异常综合征、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病和慢性骨髓单核细胞性白血病的发病有关 ²⁴ 。研究发现，U2AF1 基因突变会促进前体 mRNA 的剪切和外显子跳跃，导致基因的异常表达 ²⁵ 。TCGA 数据库（2016 年，cBioPortal）显示，U2AF1 基因在原发性肝癌中的变异比例为 0.5%。S34Y 变异使 U2AF1 基因第 34 位编码子丝氨酸变为酪氨酸。研究表明，与野生型相比，S34Y 突变的 U2AF1 蛋白与 U2AF2 的相互作用降低，通过影响下游基因 mRNA 的可变剪切导致 MDS 骨髓增生异常综合征等的发病 ²⁶ 。目前尚无 FDA 批准的靶向 U2AF1 的药物。
----------------------	---

样本编号:

可能获益治疗方式

FDA 批准用于原发性肝癌的治疗方式		
治疗方式	作用机制	预测相关性
无		

其他治疗方式- FDA 批准用于其他肿瘤			
治疗方式	FDA 批准的肿瘤	作用机制	预测相关性
Jakafi 鲁索替尼 Ruxolitinib	骨纤维化	鲁索替尼是 JAK1/2 小分子抑制剂。	临床数据显示，JAK2 激活突变对鲁索替尼敏感。

说明：检测到与特定 FDA 批准药物相关的基因变异，但是所列药物在该患者所属肿瘤类型中的疗效有很少或没有相关证据。



相关临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	理论依据	相关结论	试验地点
PMID:23630205	PCM1-JAK2 融合的慢性嗜酸性白血病	鲁索替尼	鲁索替尼是 JAK1/JAK2 抑制剂。	病人病情缓解超过 12 个月。	意大利
NCT00674479 PMID: 22422826	JAK2 基因突变白血病	鲁索替尼	鲁索替尼是 JAK1/JAK2 抑制剂。	3 位患者对药物有明显反应, 其中 2 位患者病情完全缓解。	美国
NCT01351103	依赖于 Wnt 配体的恶性肿瘤	LGK974	LRP1B 作为一种抑癌基因, 可与 Frizzled-1 受体调节 Wnt 信号通路的活性, LGK974 是 Wnt 信号通路抑制剂。	招募中	美国、荷兰、西班牙
NCT01764477	晚期胰腺癌	PRI-724	PRI-724 是 WNT 信号通路抑制剂。	招募中	美国
NCT01357161	p53 突变的卵巢癌	MK-1775	MK-1775 是 Wee1 酪氨酸酶抑制剂。	临床 I 期试验结果显示, 在 TP53 缺失突变的卵巢癌中, MK-1775 的部分有效反应率为 78.6% (11/14)。	加拿大



临床意义不明变异

基因名称	参考序列	变异信息
ALK	NM_004304	p.G113Vfs*15
EGFR	NM_005228	p.N578D
HGF	NM_000601	p.E217D
RAF1	NM_002880	p.F158S
NTRK1	NM_002529	p.V282I
NEK11	NM_024800	p.M552T
RPTOR	NM_020761	p.K207M
GSK3B	NM_002093	p.E226G
RNF43	NM_017763	p.N98H
ARID1A	NM_006015	p.H2019Y
DICER1	NM_177438	p.I1373M
RANBP2	NM_006267	p.Y2636C
SDHA	NM_004168	p.R282T
SPTA1	NM_003126	p.T2390S



附录

FDA 批准靶向药的同伴诊断标志物检测结果

检测基因	诊断意义 (2016 年 NCCN 指南)	检测结果
ALK	FDA 批准 ALK 抑制剂克唑替尼用于治疗 ALK 融合阳性的非小细胞肺癌 ²⁷ 。	野生型
BRAF	FDA 批准 BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼、MEK 抑制剂曲美替尼用于治疗 BRAF V600 突变阳性的黑色素瘤 ^{28,29,30} 。2016 年美国 NCCN 指南建议, BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼可以用于 BRAF V600E 突变的非小细胞肺癌 ³¹ 。	野生型
EGFR	FDA 批准 EGFR 抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼用于治疗 EGFR 突变的非小细胞肺癌 ^{32,33,34} 。	野生型
KRAS	2016 年 NCCN 指南建议, EGFR 单抗西妥昔单抗和帕尼单抗用于 KRAS 野生型结肠癌 ³⁵ 。FDA 批准 EGFR 抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼用于非小细胞肺癌治疗, KRAS 突变可能对非小细胞肺癌抗 EGFR 治疗耐受 ^{36,37,38,39} 。	野生型
NRAS	2016 年美国 NCCN 指南建议, EGFR 单抗西妥昔单抗和帕尼单抗用于 NRAS 野生型结肠癌。	野生型
MET	2016 年美国 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 ^{40,41,42} 。	野生型
ROS1	2016 年美国 NCCN 指南建议, 克唑替尼用于 ROS1 融合的非小细胞肺癌 ⁴³ 。	野生型
RET	2016 年美国 NCCN 指南建议, 卡博替尼用于 RET 融合的非小细胞肺癌 ⁴⁴ 。	野生型
ERBB2 (HER2)	FDA 批准 HER2 单抗曲妥珠和帕妥珠、HER2/EGFR 抑制剂拉帕替尼用于治疗 HER2 阳性的乳腺癌 ^{45,46,47} 。2016 年美国 NCCN 指南建议, 曲妥珠单抗和阿法替尼可以用于 HER2 突变的非小细胞肺癌 ^{48,49} 。	野生型
BRCA1	FDA 批准 PARP 抑制剂奥拉帕尼用于生殖系 BRCA1 突变的卵巢癌。	野生型
BRCA2	FDA 批准 PARP 抑制剂奥拉帕尼用于生殖系 BRCA2 突变的卵巢癌。	野生型

样本编号：



附录

该产品被设计用于检测实体肿瘤中的以下信息，a. 已确认的与靶向药物治疗相关的基因变异，包括已批准的和处于临床试验药物；b. 现有知识体系已明确的驱动肿瘤发生的基因变异。现有检测包括 365 个基因和 25 个基因融合。该检测产品会定期地随着肿瘤相关知识的扩展而不断更新。

突变基因												
ABL1	BCL2L2	CDK4	DDR2	FAS	GATA4	INPP4B	MAGI2	NF2	PIK3CG	RBM10	SOX9	TSC2
ABL2	BCL6	CDK6	DICER1	FAT1	GATA6	IRF2	MAP2K1	NFE2L2	PIK3R1	RET	SPEN	TSHR
ACVR1B	BCOR	CDK8	DNMT3A	FBXW7	GID4	IRF4	MAP2K2	NFKBIA	PIK3R2	RICTOR	SPOP	TYK2
ACVR2A	BCORL1	CDKN1A	DOT1L	FGF10	GLI1	IRS2	MAP2K4	NKX2-1	PKD2	RNF43	SPTA1	U2AF1
ADAM29	BIRC5	CDKN1B	EGF	FGF14	GLI2	ITK	MAP3K1	NOTCH1	PLA2G1B	ROCK1	SRC	VEGFA
AKT1	BLK	CDKN2A	EGFR	FGF19	GLI3	JAK1	MAP4K5	NOTCH2	PLCG2	ROCK2	SRMS	VHL
AKT2	BLM	CDKN2B	EP300	FGF23	GNA11	JAK2	MCL1	NOTCH3	PMS2	ROS1	STAG2	WEE1
AKT3	BMX	CDKN2C	EPHA2	FGF3	GNA13	JAK3	MDM2	NPM1	POLD1	RPTOR	STAT3	WEE2
ALK	BRAF	CEBPA	EPHA3	FGF4	GNAQ	JUN	MDM4	NRAS	POLE	RUNX1	STAT4	WISP3
AMER1	BRCA1	CHD2	EPHA5	FGF6	GNAS	KAT6A	MED12	NRG1	PPP2R1A	RUNX1T1	STK11	WT1
APC	BRCA2	CHD4	EPHA7	FGFR1	GPR124	KDM5A	MEF2B	NRG3	PRDM1	RXRA	STK24	XIAP
AR	BRD4	CHEK1	EPHB1	FGFR2	GRIN2A	KDM5C	MEN1	NSD1	PREX2	SDHA	SUFU	XPO1
ARAF	BRIP1	CHEK2	ERBB2	FGFR3	GRM3	KDM6A	MET	NTRK1	PRKAR1A	SDHB	SYK	YES1
ARFRP1	BTG1	CIC	ERBB3	FGFR4	GSK3B	KDR	MITF	NTRK2	PRKCI	SDHC	TAF1	ZBTB2
ARID1A	BTK	CRBN	ERBB4	FGR	H3F3A	KEAP1	MLH1	NTRK3	PRKDC	SDHD	TBX3	ZNF217
ARID1B	C11orf30	CREBBP	ERCC1	FH	HCK	KEL	MPL	NUP93	PRSS8	SETD2	TCF7L2	ZNF703
ARID2	CARD11	CRKL	ERG	FLCN	HGF	KIT	MRE11A	PAK3	PTCH1	SF3B1	TEK	ZNF750
ASXL1	CBFB	CRLF2	ERRFI1	FLT1	HNF1A	KLHL6	MS4A1	PALB2	PTEN	SIK1	TET2	
ATM	CBL	CSF1R	ESR1	FLT3	HRAS	KMT2A	MSH2	PARK2	PTK2	SLIT2	TGFBR1	
ATR	CCND1	CSK	EZH2	FLT4	HSD3B1	KMT2C	MSH6	PAX5	PTK6	SMAD2	TGFBR2	
ATRX	CCND2	CSNK1A1	FAM135B	FOXL2	HSP90AA1	KMT2D	MST1R	PBRM1	PTPN11	SMAD3	TIE1	
AURKA	CCND3	CTCF	FAM46C	FOXP1	IDH1	KRAS	MTOR	PDCD1LG2	QKI	SMAD4	TNFAIP3	
AURKB	CCNE1	CTNNA1	FANCA	FRS2	IDH2	LCK	MUTYH	PDGFRA	RAC1	SMARCA4	TNFRSF14	
AXIN1	CD274	CTNNB1	FANCC	FUBP1	IGF1R	LIMK1	MYC	PDGFRB	RAD50	SMARCB1	TNFSF11	
AXL	CD79A	CUL3	FANCD2	FYN	IGF2	LMO1	MYCL	PKD1	RAD51	SMO	TNK2	
BAP1	CD79B	CXCR4	FANCE	GABRA6	IKBKE	LRP1	MYCN	PIK3C2B	RAF1	SNCAIP	TOP1	
BARD1	CDC73	CYLD	FANCF	GATA1	IKZF1	LRP1B	MYD88	PIK3CA	RANBP2	SOCS1	TOP2A	
BCL2	CDH1	DAXX	FANCG	GATA2	IL7R	LYN	NEK11	PIK3CB	RARA	SOX10	TP53	
BCL2L1	CDK12	DDR1	FANCL	GATA3	INHBA	LZTR1	NF1	PIK3CD	RB1	SOX2	TSC1	

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

参考文献

1. Quint ́s-Cardama Alfonso A, et al.Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond.Nature reviews. Drug discovery. 2011. PMID:21283107.
2. Neubauer H H, et al.Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis.Cell. 1998. PMID:9590174.
3. Parganas E E, et al.Jak2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors.Cell. 1998. PMID:9590173.
4. Joos S S, et al.Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells.Cancer research. 2000. PMID:10676635.
5. Joos Stefan S, et al.Hodgkin's lymphoma cell lines are characterized by frequent aberrations on chromosomes 2p and 9p including REL and JAK2.International journal of cancer. Journal international du cancer. 2003. PMID:12478664.
6. Kube D D, et al.STAT3 is constitutively activated in Hodgkin cell lines.Blood. 2001. PMID:11468177.
7. Cochet Olivia O, et al.Constitutive activation of STAT proteins in the HDLM-2 and L540 Hodgkin lymphoma-derived cell lines supports cell survival.Cellular signalling. 2006. PMID:15967637.
8. Bandaranayake, R. M. et al. Crystal structures of the JAK2 pseudokinase domain and the pathogenic mutant V617F. Nature structural & molecular biology 19, 754-759, doi:10.1038/nsmb.2348 (2012).PMID:22820988
9. Rumi Elisa E, et al.Efficacy of ruxolitinib in chronic eosinophilic leukemia associated with a PCM1-JAK2 fusion gene.Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013. PMID:23630205.
10. Eghtedar Alireza A, et al.Phase 2 study of the JAK kinase inhibitor ruxolitinib in patients with refractory leukemias, including postmyeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia.Blood. 2012. PMID:22422826.
11. Yeudall, W. et al.p53 mutation in the genesis of metastasis. Subcell Biochem. 2014. DOI:10.1007/978-94-017-9211-0_6. PMID:25201191.
12. Hollstein M M, et al.p53 mutations in human cancers.Science (New York, N.Y.). 1991. PMID:1905840.
13. Jones M H MH, et al.Detection of loss of heterozygosity at the human TP53 locus using a dinucleotide repeat polymorphism.Genes, chromosomes and cancer. 1992. PMID:1384667.
14. Sykes, S. M. et al. Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction. Molecular cell 24, 841-851, doi:10.1016/j.molcel.2006.11.026 (2006).PMID:17189187
15. Krehling, J. et al.Weel1 inhibition by MK-1775 leads to tumor inhibition and enhances efficacy of gemcitabine in human sarcomas. PLoS One. 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0057523. PMID:23520471.
16. Hirai, H. et al.MK-1775, a small molecule Wee1 inhibitor, enhances anti-tumor efficacy of various DNA-damaging agents, including 5-fluorouracil. Cancer Biol Ther. 2010. PMID:20107315.
17. Marschang Peter P, et al.Normal development and fertility of knockout mice lacking the tumor suppressor gene LRP1b suggest functional compensation by LRP1.Molecular and cellular biology. 2004. PMID:15082773.
18. Zilberberg Alona A, et al.The low density lipoprotein receptor-1, LRP1, interacts with the human frizzled-1 (HFz1) and down-regulates the canonical Wnt signaling pathway.The Journal of biological chemistry. 2004. PMID:14739301.
19. Liu C X CX, et al.Genomic organization of a new candidate tumor suppressor gene, LRP1B.Genomics. 2000. PMID:11031110.
20. Sonoda Itaru I, et al.Frequent silencing of low density lipoprotein receptor-related protein 1B (LRP1B) expression by genetic and epigenetic mechanisms in esophageal squamous cell carcinoma.Cancer research. 2004. PMID:15172977.
21. Prazeres H H, et al.Chromosomal, epigenetic and microRNA-mediated inactivation of LRP1B, a modulator of the extracellular environment of thyroid cancer cells.Oncogene. 2011. PMID:21057533.
22. Cowin Prue A PA, et al.LRP1B deletion in high-grade serous ovarian cancers is associated with acquired chemotherapy resistance to liposomal doxorubicin.Cancer research. 2012. PMID:22896685.
23. Ni Shaobin S, et al.Down expression of LRP1B promotes cell migration via RhoA/Cdc42 pathway and actin cytoskeleton remodeling in renal cell cancer.Cancer science. 2013. PMID:23521319.
24. Qian, J. et al. U2AF1 mutations in Chinese patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. PloS one 7, e45760, doi:10.1371/journal.pone.0045760 (2012).PMID:23029227

25. Graubert, T. A. et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nature genetics* 44, 53-57, doi:10.1038/ng.1031 (2012). PMID:22158538
26. Ilagan, J. O. et al. U2AF1 mutations alter splice site recognition in hematological malignancies. *Genome research* 25, 14-26, doi:10.1101/gr.181016.114 (2015). PMID:25267526
27. Shaw, A. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.22.6993. PMID:19667264.
28. Sosman, J. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1112302. PMID:22356324.
29. Hauschild, A. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60868-X. PMID:22735384.
30. Flaherty, K. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1210093. PMID:23020132.
31. Gautschi Oliver O, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2012. PMID:22743296.
32. Cappuzzo, F. et al. Clinical experience with gefitinib: an update. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006. DOI:10.1016/j.critrevonc.2005.08.008. PMID:16531062.
33. Paez, J. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004. DOI:10.1126/science.1099314. PMID:15118125.
34. Yasuda, H. et al. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70129-2. PMID:21764376.
35. Shigematsu, H. et al. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer.* 2006. DOI:10.1002/ijc.21496. PMID:16231326.
36. Eberhard, D. et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.02.857. PMID:16043828.
37. Miller, V. et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol.* 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.13.0062. PMID:18349398.
38. Roberts, P. et al. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter?. *J Clin Oncol.* 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.0454. PMID:23401440.
39. Tsao, M. et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007. DOI:10.1200/JCO.2007.12.6953. PMID:18024870.
40. Ou, S. et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol.* 2011. DOI:10.1097/JTO.0b013e31821528d3. PMID:21623265.
41. Frampton, G. et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* 2015. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0285. PMID:25971938.
42. Paik Paul K PK, et al. Response to MET Inhibitors in Patients with Stage IV Lung Adenocarcinomas Harboring MET Mutations Causing Exon 14 Skipping. *Cancer discovery.* 2015. PMID:25971939.
43. Shaw, A. et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1406766. PMID:25264305.
44. Drilon Alexander A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer discovery.* 2013. PMID:23533264.

45. Romond, E. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005.
DOI:10.1056/NEJMoa052122. PMID:16236738.
46. Schneeweiss, A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt182. PMID:23704196.
47. Geyer, C. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006. DOI:10.1056/NEJMoa064320. PMID:17192538.
48. Cappuzzo, F. et al. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006.
DOI:10.1056/NEJMc060020. PMID:16775247.
49. Mazieres, J. et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol*. 2013.
DOI:10.1200/JCO.2012.45.6095. PMID:23610105.