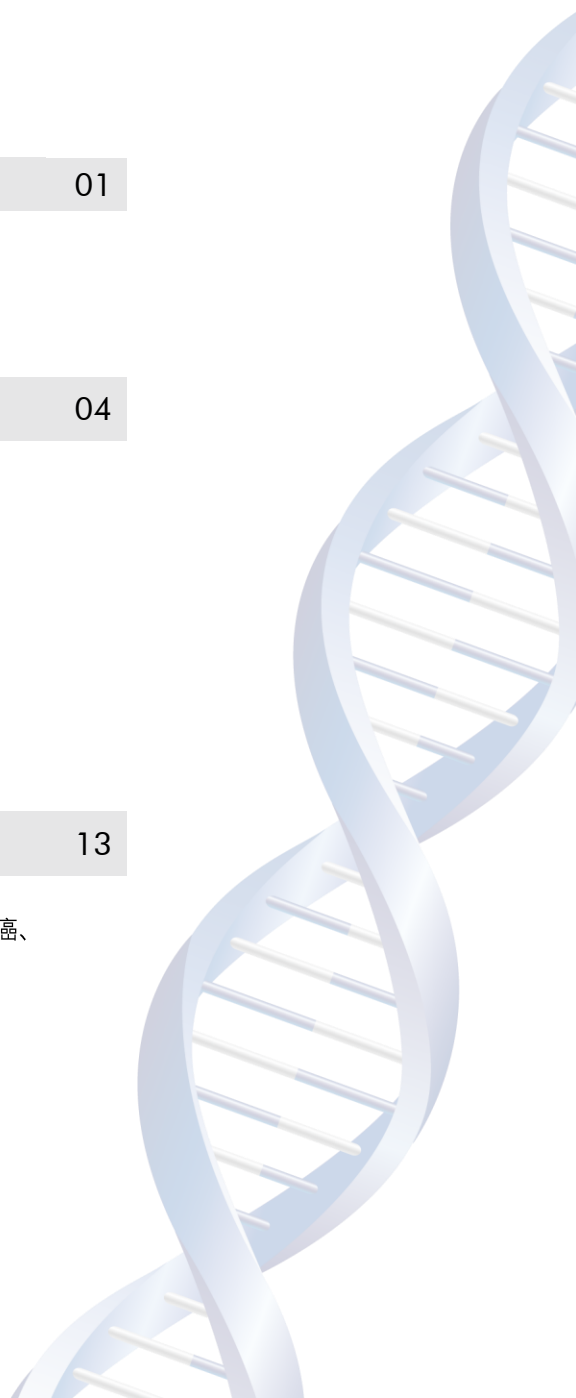


# 目录

Content

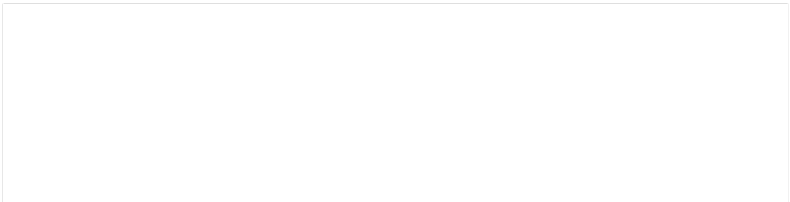
|        |                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Part-1 | 基因检测分析报告                                                                                                                                                                                                                                        | 01 |
|        | <ul style="list-style-type: none"><li>• 受检者信息</li><li>• 可能具有临床意义的变异结果汇总</li><li>• FDA 批准靶向药的伴随诊断检测结果</li><li>• 详细基因变异临床信息解析</li><li>• 可能获益的治疗方式</li><li>• 临床意义不明变异</li><li>• 可能获益的临床试验</li><li>• 检测基因列表</li><li>• 产品声明</li><li>• 参考文献</li></ul> |    |
| Part-2 | 检测结果准确性保障                                                                                                                                                                                                                                       | 01 |
|        | <ul style="list-style-type: none"><li>• 严格的质控</li><li>• 完善的数据库</li><li>• 权威的资质</li></ul>                                                                                                                                                        |    |
|        | 常见用药靶点信号通路                                                                                                                                                                                                                                      | 04 |
|        | <ul style="list-style-type: none"><li>• EGFR/RAS/BRAF信号通路</li><li>• RTK-RAS信号通路</li><li>• PI3K/AKT/mTOR信号通路</li><li>• 细胞周期调控信号通路</li><li>• PARP信号通路</li><li>• PD-1/PD-L1免疫治疗相关信号通路</li><li>• DNA错配修复信号通路</li><li>• 表观遗传学信号通路</li></ul>          |    |
|        | 可用药变异基因图谱                                                                                                                                                                                                                                       | 13 |
|        | 肺癌、肝癌、结直肠癌、三阴性乳腺癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、前列腺癌、膀胱癌、头颈部肿瘤、食管癌、黑色素瘤、骨肉瘤、肾癌、卵巢癌、鼻咽癌、宫颈癌                                                                                                                                                                         |    |



# Part-1

## 基因检测分析报告

- P02 受检者信息
- P02 可能具有临床意义的变异结果汇总
- P03 FDA 批准靶向药的伴随诊断检测结果
- P04 详细基因变异临床信息解析
- P06 可能获益的治疗方式
- P07 临床意义不明变异
- P08 可能获益的临床试验
- P09 检测基因列表
- P10 产品声明
- P11 参考文献



## 附注：

1. 以上信息（病理类型、肿瘤类型、家族史和用药史）以患者送检时提供的信息为准，本次检测不对这些内容进行判读或解读。
2. 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件。

可能具有临床意义的变异结果汇总

| 基因变异                 | 突变丰度 | 变异注释          | 可能获益的药物在胆管癌中的治疗方式 | 可能获益的药物在其他肿瘤中的治疗方式                                      | 可能获益的临床试验 |
|----------------------|------|---------------|-------------------|---------------------------------------------------------|-----------|
| <b>CCND1</b><br>基因扩增 | N/A  | CCND1 基因拷贝数增加 | 无                 | 依维莫司<br>(FDA 和 CFDA 均已批准)<br>坦罗莫司<br>(FDA 批准, CFDA 未批准) | 有         |
| <b>FGF19</b><br>基因扩增 | N/A  | FGF19 基因拷贝数增加 | 无                 | 无                                                       | 有         |
| <b>FGF4</b><br>基因扩增  | N/A  | FGF4 基因拷贝数增加  | 无                 | 无                                                       | 有         |
| <b>FGF3</b><br>基因扩增  | N/A  | FGF3 基因拷贝数增加  | 无                 | 无                                                       | 有         |

## 附注：

1. 突变丰度：某个基因位点的突变型所占的相对比例，即等于突变型/（突变型+野生型）；突变丰度受肿瘤细胞含量和取材等因素的影响，突变丰度与药物敏感性不一定成正相关。
2. 所列药物和临床试验均未按照该患者潜在的预测疗效排序，也未按照其所属肿瘤类型疗效的相关证据可信度排序；本报告仅供参考。
3. FDA 批准和 CFDA 批准分别是指药物在美国和中国已经被批准上市。所有药物适应症以 FDA 批准适应症为准。

样本编号：

报告日期: 2016/08/22

| FDA 批准靶向药的伴随诊断检测结果 |                                                                                                                                                                                   |            |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 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、色瑞替尼和艾乐替尼用于治疗 ALK 融合阳性的非小细胞肺癌 <sup>1,2</sup> 。                                                                                                                 | 野生型<br>无融合 |
| BRAF               | FDA 批准 BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼、MEK 抑制剂曲美替尼和卡比替尼用于治疗 BRAF V600 突变阳性的黑色素瘤 <sup>3,4,5</sup> 。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 <sup>6</sup> 。                  | 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        |
| 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 <sup>7,8,9</sup> 。                                                                                                               | 野生型        |
| ERBB2<br>(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 <sup>10,11,12</sup> 。FDA 批准曲妥珠单抗用于 HER2 阳性的胃癌或食管胃交界腺癌。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 <sup>13,14</sup> 。 | 野生型        |
| KIT                | FDA 批准伊马替尼用于 KIT 突变的胃肠间质瘤。                                                                                                                                                        | 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 <sup>15</sup> 。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 <sup>16,17,18,19</sup> 。                      | 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 <sup>20,21,22</sup> 。                                                                                                         | 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        |
| PDGFRA             | FDA 批准伊马替尼用于 PDGFRA 融合的白血病。NCCN 指南建议伊马替尼用于 PDGFRA 突变的胃肠间质瘤。                                                                                                                       | 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 <sup>23</sup> 。                                                                                                                           | 野生型        |
| ROS1               | FDA 批准克唑替尼用于 ROS1 阳性非小细胞肺癌。                                                                                                                                                       | 野生型        |

详细基因变异临床信息解析

| 基因变异          | 解释说明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CCND1<br>基因扩增 | <p><b>基因功能</b> CCND1 基因编码细胞周期蛋白 Cyclin D1，能够激活细胞周期蛋白依赖激酶 Cdk4 和 Cdk6，使 Rb 蛋白发生磷酸化导致蛋白失活从而促进细胞周期<sup>24</sup>。CCND1 基因扩增或蛋白过表达会造成细胞过度增殖<sup>25,26</sup>。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|               | <p><b>突变比例</b> TCGA 数据库（2016 年，cBioPortal）显示，CCND1 基因在胆管癌中的扩增比例为 11%。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|               | <p><b>变异影响</b> CCND1 基因拷贝数增加。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|               | <p><b>药物疗效</b> 目前尚无 FDA 批准的靶向于 CCND1 的药物。其所在信号通路 CDK4/6 抑制剂帕博西林已被 FDA 批准用于 ER 阳性且 HER2 阴性的乳腺癌的治疗。mTOR 抑制剂依维莫司已被 FDA 批准用于多种肿瘤的治疗，mTOR 另一个抑制剂坦罗莫司已被 FDA 批准用于肾癌的治疗。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|               | <p><b>临床及临床前证据</b> 临床前试验数据表明，CCND1 依赖性激酶 CDK4/6 抑制剂帕博西林能够降低神经母细胞瘤细胞系的生长，诱导 G1 细胞周期阻滞，并且抑制 CCND1-Rb 通路<sup>27</sup>。CCND1 蛋白位于 mTOR 蛋白下游受 PI3K 信号通路调控，mTOR 抑制剂依维莫司和坦罗莫司可以抑制 CCND1 蛋白过表达<sup>28,29</sup>。Bolero-2 临床实验结果显示，依维莫司治疗并不显著延长 CCND1 扩增的乳腺癌患者（HR 阳性，HER2 阴性）的无进展生存期<sup>30</sup>。在细胞实验显示，CCND1 扩增的卵巢癌细胞系对雷帕霉素和依维莫司敏感<sup>29</sup>。临床 II 期试验表明，CCND1 扩增的 ER 阳性且 HER2 阴性的乳腺癌患者与未分组人群相比，经帕博西林和来曲唑联合治疗后，无进展生存时间与未筛选 CCND1 扩增组相比并未有明显改善，但 CCND1 扩增组仍旧从帕博西林和来曲唑联合治疗获益<sup>31</sup>。一例 PIK3CA 突变、CCND1 基因扩增的 ER 阳性乳腺癌患者接受 CDK4/6 抑制剂 LEE011 治疗，达到部分缓解<sup>32</sup>。临床 II 期试验表明，CCND1 过表达的套细胞淋巴瘤患者服用 mTOR 抑制剂坦罗莫司后，总有效率为 38%，其中 1 人完全响应，12 人部分响应<sup>33</sup>。</p> |
| FGF19<br>基因扩增 | <p><b>基因功能</b> FGF19 基因编码成纤维细胞生长因子 19，可调控肝蛋白和糖原代谢。FGF 家族成员广泛参与有丝分裂和细胞存活，在各种生物学过程，如胚胎发育、细胞生长、形态发生、组织修复、肿瘤生长和侵袭中发挥重要作用。FGF19 是 FGFR4 高亲和力，肝素依赖性配体，FGF19 基因扩增会触发异常的 FGFR4 信号，导致细胞增殖和肿瘤生长。FGFR 信号通路可以促进肿瘤发生，调控肿瘤细胞增殖、生存和迁移和血管新生<sup>34</sup>。FGF19 在 HCC 中发生了基因扩增，FGF19 致癌基因从属于人类 HCC 细胞系<sup>35</sup>。FGF19 过表达与肝细胞肝癌患者的复发和预后差相关<sup>36</sup>。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|               | <p><b>突变比例</b> TCGA 数据库（2016 年，cBioPortal）显示，FGF19 基因在胆管癌中的扩增比例为 11%。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|               | <p><b>变异影响</b> FGF19 基因拷贝数增加。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|               | <p><b>药物疗效</b> 目前尚无 FDA 批准靶向 FGF19 的药物。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|               | <p><b>临床及临床前证据</b> 体外实验显示，相对于广谱 FGFR 抑制剂，BLU-554 可以特异性抑制 FGFR4，其对 FGFR4 的选择特异性为 FGFR1-3 的 100 倍以上。FGF19 基因扩增的小鼠持续 21 天 BLU-554 治疗后，全部小鼠均表现出完全的肿瘤消退。针对 FGFR4 的靶向药 BLU-554 正在肝细胞癌和胆管癌患者中进行 I 期临床试验（NCT02508467）。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| FGF4<br>基因扩增  | <p><b>基因功能</b> FGF4 基因编码成纤维细胞生长因子 4，可以与其受体 FGFR 结合后启动下游 MAPK、PI3K/AKT、PLC <math>\gamma</math> 和 JAK/STAT 信号通路，促进细胞增殖、迁移和生存<sup>34,37</sup>。FGF4 在多种肿瘤中发生扩增<sup>38,39</sup>。FGF3/FGF4/FGF19 和 CCND1 同位于染色体 11q13，在多种肿瘤中同时发生扩增<sup>38,40,41</sup>。在肝细胞肝癌中，FGF3/4 基因的扩增比例为 2%，且与肿瘤分化程度低相关<sup>42</sup>。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|               | <p><b>突变比例</b> TCGA 数据库（2016 年，cBioPortal）显示，FGF4 基因在胆管癌中的扩增比例为 11%。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|               | <p><b>变异影响</b> FGF4 基因拷贝数增加。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

样本编号

报告日期: 2016/08/22

|              |          |                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 药物疗效     | 目前尚无 FDA 批准的靶向 FGF4 的药物。                                                                                                                                                                                   |
|              | 临床及临床前证据 | 临床数据显示，对索拉非尼有反应的肝癌患者中 FGF3/FGF4 扩增的比例是 30%（3/10），而在无反应的病人（38 例）中未检测到 FGF3/4 扩增 <sup>42</sup> 。                                                                                                             |
| FGF3<br>基因扩增 | 基因功能     | FGF3 基因编码成纤维细胞生长因子 3，可以与其受体 FGFR 结合后启动下游 MAPK、PI3K/AKT、PLC $\gamma$ 和 JAK/STAT 信号通路，促进细胞增殖、迁移和生存 <sup>34,37</sup> 。FGF3 在多种肿瘤中发生扩增。FGF3/FGF4/FGF19 和 CCND1 同位于染色体 11q13，在多种肿瘤中同时发生扩增 <sup>38,40,41</sup> 。 |
|              | 突变比例     | TCGA 数据库（2016 年，cBioPortal）显示，FGF3 基因在胆管癌中的扩增比例为 9%。                                                                                                                                                       |
|              | 变异影响     | FGF3 基因拷贝数增加。                                                                                                                                                                                              |
|              | 药物疗效     | 目前尚无 FDA 批准的靶向 FGF3 的药物。                                                                                                                                                                                   |
|              | 临床及临床前证据 | 临床数据显示，对索拉非尼有反应的肝癌患者中 FGF3/FGF4 扩增的比例是 30%（3/10），而在无反应的病人（38 例）中未检测到 FGF3/4 扩增 <sup>42</sup> 。                                                                                                             |

可能获益的治疗方式

基因变异所提示药物被 FDA/CFDA 批准用于胆管癌的治疗方式

| 药物名称 | 作用机制 | 预测相关性 |
|------|------|-------|
| 无    |      |       |

基因变异所提示药物被 FDA/CFDA 批准用于其他肿瘤的治疗方式

| 药物名称                         | FDA 批准适用的肿瘤                                     | 作用机制               | 预测相关性                                 |
|------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Afinitor<br>依维莫司 Everolimus  | 室管膜下巨细胞星形细胞瘤、肾细胞癌、胰腺神经内分泌瘤、乳腺癌、胃肠神经内分泌瘤、肺神经内分泌瘤 | 依维莫司是 mTOR 小分子抑制剂。 | 临床前试验表明，CCND1 扩增细胞对依维莫司敏感。            |
| Torisel<br>坦罗莫司 Temsirolimus | 肾细胞癌                                            | 坦罗莫司是 mTOR 小分子抑制剂。 | 临床试验表明，CCND1 基因扩增的患者对 mTOR 抑制剂坦罗莫司敏感。 |

临床意义不明变异

| 基因名称  | 参考序列      | 变异序列     |
|-------|-----------|----------|
| ATM   | NM_000051 | p.R23Q   |
| PBRM1 | NM_018313 | p.E1238D |

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



可能获益的临床试验

| 试验编号                         | 肿瘤类型                         | 治疗方式    | 理论依据                                                                 | 相关结论                                                                                                                                                                 | 试验地点 |
|------------------------------|------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| NCT00721409<br>PMID:25524798 | CCND1 扩增的 ER 阳性且 HER2 阴性的乳腺癌 | 帕博西林    | 临床前数据显示，CCND1 依赖性激酶 CDK4/6 抑制剂帕博西林能够降低抑制母细胞瘤细胞系的生长。                  | 临床 II 期试验，共入组 165 例乳腺癌患者，其中 99 位患者携带 CCND1 基因扩增，和/或 p16 (IK4A 或 CDKN2A) 缺失。随机给予帕博西林和来曲唑联合用药或单用来曲唑治疗，研究发现，帕博西林、来曲唑联用组的中位无进展生存期 (mPFS) 18.1 个月，来曲唑组患者的 mPFS 为 11.1 个月。 | 美国   |
| PMID:15983389                | 套细胞淋巴瘤                       | 坦罗莫司    | CCND1 蛋白位于 mTOR 蛋白下游受 PI3K 信号通路调控，mTOR 抑制剂依维莫司和坦罗莫司可以抑制 CCND1 蛋白过表达。 | 临床 II 期试验，35 例复发或耐药套细胞淋巴瘤患者入组，CCND1 过表达的套细胞淋巴瘤患者服用 mTOR 抑制剂坦罗莫司后，总有效率为 38% (13 /34)，其中 1 人完全缓解，12 人部分缓解。                                                             | 美国   |
| NCT02508467                  | 肝细胞癌和胆管癌                     | BLU-554 | BLU-554 是 FGFR4 选择性抑制剂。                                              | 招募中                                                                                                                                                                  | 美国   |
| PMID:22890726                | 肝细胞肝癌                        | 索拉非尼    | 索拉非尼是一种多激酶抑制剂，已被 FDA 批准用于肝癌治疗。                                       | 10 位服用索拉非尼后缓解的肝癌患者中，FGF3/FGF4 扩增的比例是 30%，而在服用索拉非尼后疾病稳定或进展的患者中未检测到 FGF3/4 扩增。                                                                                         | 日本   |

检测基因列表

- 1.该产品被设计采用基因测序技术检测实体瘤中的以下信息，a. NCCN 指南或 FDA 批准用于所有肿瘤的相关基因检测；b.与抗肿瘤药物敏感性相关的基因；c.各瘤种中高频突变的重要基因。
- 2.该产品可以分析 365 个基因的点突变、插入/缺失、基因扩增/丢失、外显子及其周边的基因融合和重排，并可以分析 25 个基因部分内含子上的基因融合和重排。
- 3.检测结果为突变型的基因已在报告中进行了注释，其余未列出来的基因检测结果均为野生型。

突变基因

|         |          |         |          |          |          |        |         |         |         |
|---------|----------|---------|----------|----------|----------|--------|---------|---------|---------|
| ABL1    | ABL2     | ACVR1B  | ACVR2A   | ADAM29   | AKT1     | AKT2   | AKT3    | ALK     | AMER1   |
| APC     | AR       | ARAF    | ARFRP1   | ARID1A   | ARID1B   | ARID2  | ASXL1   | ATM     | ATR     |
| ATRX    | AURKA    | AURKB   | AXIN1    | AXL      | BAP1     | BARD1  | BCL2    | BCL2L1  | BCL2L2  |
| BCL6    | BCOR     | BCORL1  | BIRC5    | BLK      | BLM      | BMX    | BRAF    | BRCA1   | BRCA2   |
| BRD4    | BRIP1    | BTG1    | BTK      | C11orf30 | CARD11   | CBFB   | CBL     | CCND1   | CCND2   |
| CCND3   | CCNE1    | CD274   | CD79A    | CD79B    | CDC73    | CDH1   | CDK12   | CDK4    | CDK6    |
| CDK8    | CDKN1A   | CDKN1B  | CDKN2A   | CDKN2B   | CDKN2C   | CEBPA  | CHD2    | CHD4    | CHEK1   |
| CHEK2   | CIC      | CRBN    | CREBBP   | CRKL     | CRLF2    | CSF1R  | CSK     | CSNK1A1 | CTCF    |
| CTNNA1  | CTNNB1   | CUL3    | CXCR4    | CYLD     | DAXX     | DDR1   | DDR2    | DICER1  | DNMT3A  |
| DOT1L   | EGF      | EGFR    | EP300    | EPHA2    | EPHA3    | EPHA5  | EPHA7   | EPHB1   | ERBB2   |
| ERBB3   | ERBB4    | ERCC1   | ERG      | ERRF1    | ESR1     | EZH2   | FAM135B | FAM46C  | FANCA   |
| FANCC   | FANCD2   | FANCE   | FANCF    | FANCG    | FANCL    | FAS    | FAT1    | FBXW7   | FGF10   |
| FGF14   | FGF19    | FGF23   | FGF3     | FGF4     | FGF6     | FGFR1  | FGFR2   | FGFR3   | FGFR4   |
| FGR     | FH       | FLCN    | FLT1     | FLT3     | FLT4     | FOXL2  | FOXP1   | FRS2    | FUBP1   |
| FYN     | GABRA6   | GATA1   | GATA2    | GATA3    | GATA4    | GATA6  | GID4    | GLI1    | GLI2    |
| GLI3    | GNA11    | GNA13   | GNAQ     | GNAS     | GPR124   | GRIN2A | GRM3    | GSK3B   | H3F3A   |
| HCK     | HGF      | HNF1A   | HRAS     | HSD3B1   | HSP90AA1 | IDH1   | IDH2    | IGF1R   | IGF2    |
| IKBKE   | IKZF1    | IL7R    | INHBA    | INPP4B   | IRF2     | IRF4   | IRS2    | ITK     | JAK1    |
| JAK2    | JAK3     | JUN     | KAT6A    | KDM5A    | KDM5C    | KDM6A  | KDR     | KEAP1   | KEL     |
| KIT     | KLHL6    | KMT2A   | KMT2C    | KMT2D    | KRAS     | LCK    | LIMK1   | LMO1    | LRP1    |
| LRP1B   | LYN      | LZTR1   | MAGI2    | MAP2K1   | MAP2K2   | MAP2K4 | MAP3K1  | MAP4K5  | MCL1    |
| MDM2    | MDM4     | MED12   | MEF2B    | MEN1     | MET      | MITF   | MLH1    | MPL     | MRE11A  |
| MS4A1   | MSH2     | MSH6    | MST1R    | MTOR     | MUTYH    | MYC    | MYCL    | MYCN    | MYD88   |
| NEK11   | NF1      | NF2     | NFE2L2   | NFKBIA   | NKX2-1   | NOTCH1 | NOTCH2  | NOTCH3  | NPM1    |
| NRAS    | NRG1     | NRG3    | NSD1     | NTRK1    | NTRK2    | NTRK3  | NUP93   | PAK3    | PALB2   |
| PARK2   | PAX5     | PBRM1   | PDCD1LG2 | PDGFRA   | PDGFRB   | PDK1   | PIK3C2B | PIK3CA  | PIK3CB  |
| PIK3CD  | PIK3CG   | PIK3R1  | PIK3R2   | PKD2     | PLA2G1B  | PLCG2  | PMS2    | POLD1   | POLE    |
| PPP2R1A | PRDM1    | PREX2   | PRKAR1A  | PRKCI    | PRKDC    | PRSS8  | PTCH1   | PTEN    | PTK2    |
| PTK6    | PTPN11   | QKI     | RAC1     | RAD50    | RAD51    | RAF1   | RANBP2  | RARA    | RB1     |
| RBM10   | RET      | RICTOR  | RNF43    | ROCK1    | ROCK2    | ROS1   | RPTOR   | RUNX1   | RUNX1T1 |
| RXRA    | SDHA     | SDHB    | SDHC     | SDHD     | SETD2    | SF3B1  | SIK1    | SLIT2   | SMAD2   |
| SMAD3   | SMAD4    | SMARCA4 | SMARCB1  | SMO      | SNCAIP   | SOC3   | SOX10   | SOX2    | SOX9    |
| SPEN    | SPOP     | SPTA1   | SRC      | SRMS     | STAG2    | STAT3  | STAT4   | STK11   | STK24   |
| SUFU    | SYK      | TAF1    | TBX3     | TCF7L2   | TEK      | TET2   | TGFBR1  | TGFBR2  | TIE1    |
| TNFAIP3 | TNFRSF14 | TNFSF11 | TNK2     | TOP1     | TOP2A    | TP53   | TSC1    | TSC2    | TSHR    |
| TYK2    | U2AF1    | VEGFA   | VHL      | WEE1     | WEE2     | WISP3  | WT1     | XIAP    | XPO1    |
| YES1    | ZBTB2    | ZNF217  | ZNF703   | ZNF750   |          |        |         |         |         |

融合基因

|      |       |       |       |        |      |        |       |       |        |
|------|-------|-------|-------|--------|------|--------|-------|-------|--------|
| ALK  | BCR   | BRAF  | BRCA1 | BRCA2  | BRD4 | DDR2   | ETV1  | ETV4  | ETV5   |
| ETV6 | FGFR1 | FGFR2 | FGFR3 | MET    | MYB  | NOTCH2 | NTRK1 | NTRK2 | PDGFRA |
| RAF1 | RARA  | RET   | ROS1  | TPRPS2 |      |        |       |       |        |

样本编号:

报告日期: 2016/08/22

产品声明

关于产品

|                 |                                                                                                |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 给出标志物的医学意义      | 本报告主要检测肿瘤诊断、治疗、预后等相关基因的变异情况。报告给出的这些变异信息（和无变异信息）可谓临床医生对受检者的治疗提供参考，受检者请在临床医生的指导下阅读本报告。           |
| 说 明             | 一个生物标志物变异的发现并不意味着必定会对某一种药物或疗法有效，同样没有检测到生物标志物也不代表一定会对任何药物或疗法都无效。                                |
| 基因变异和药物排名不分先后顺序 | 本报告中，任何一个标志物变异和潜在有效或无效药物均不按照先后顺序排名。                                                            |
| 不提供证据等级         | 潜在临床受益或无效药物的证据来源或等级不作评估。                                                                       |
| 不保证临床受益         | 本报告不对任何患者承诺或保证会在某一药物治疗中有效，也不承诺在某一药物治疗中无效。                                                      |
| 不保证偿付           | 本公司不承诺或保证，无论公立或私营的医疗服务机构、保险公司或其他第三方付款人会向患者偿还该产品检测费用。                                           |
| 治疗方案由医生决策       | 本报告提及到的药物可能对某一特定患者并不适用。任何一个或所有潜在有效药物的选取或无效药物的弃选都由医生慎重决定。临床医生在给出推荐治疗方案时，需要综合考虑本检测报告信息和患者其他相关信息。 |

患者的治疗决策必须基于医生的医学判断，还需要考虑到患者所有可用信息，包括患者病史和家族史、体检、其他的医学检测信息及患者喜好，并遵照医院给出的护理标准。医生的决策不能仅依赖于某一单个检测，如此次检测和本报告中给出的信息。本报告基于科研进展得出某些药物更加敏感的结论，将这些药物标为可关注，但临床实践结果尚需研究，本报告不是临床诊断报告，不具备医嘱性质，供医生参考，治疗方案由医生决策。

有些样本或变异特征会降低检测敏感度，包括异质性样本中的亚克隆变异、低样本质量、纯合子丢失小于3个外显子、缺失或插入片段大于40bp以及重复或高同源序列。使用肿瘤组织来源的DNA进行检测时，碰到的此类问题不在报告中体现。

样本编号

报告日期: 2016/08/22

## 参考文献

1. Kwak, E. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1006448. PMID:20979469.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Geyer, C. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006. DOI:10.1056/NEJMoa064320. PMID:17192538.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Drilon Alexander A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer discovery.* 2013. PMID:23533264.
24. Musgrove, E. et al. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011. DOI:10.1038/nrc3090. PMID:21734724.
25. Fu, M. et al. Minireview: Cyclin D1: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004. DOI:10.1210/en.2004-0959. PMID:15331580.
26. Takahashi-Yanaga, F. et al. GSK-3beta regulates cyclin D1 expression: a new target for chemotherapy. *Cell Signal.* 2008. DOI:10.1016/j.cellsig.2007.10.018. PMID:18023328.
27. Rihani, A. et al. Inhibition of CDK4/6 as a novel therapeutic option for neuroblastoma. *Cancer Cell Int.* 2015. DOI:10.1186/s12935-015-0224-y. PMID:26225123.
28. Yilmaz Akin A, et al. Reduced BCL2 and CCND1 mRNA expression in human cervical cancer HeLa cells treated with a combination of everolimus and paclitaxel. *Contemporary oncology (Poznań, Poland).* 2016. DOI:10.5114/wo.2016.58498. PMID:27095936.
29. Aguirre D D, et al. Bcl-2 and CCND1/CDK4 expression levels predict the cellular effects of mTOR inhibitors in human ovarian carcinoma. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death.* 2004. PMID:15505422.
30. Hortobagyi Gabriel N GN, et al. Correlative Analysis of Genetic Alterations and Everolimus Benefit in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From BOLERO-2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016. DOI:10.1200/JCO.2014.60.1971. PMID:26503204.
31. Finn Richard S RS, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet. Oncology.* 2015. PMID:25524798.
32. Infante J R, Shapiro G, Witteveen P, et al. et al. A phase I study of the single-agent CDK4/6 inhibitor LEE011 in pts with advanced solid tumors and lymphomas. *ASCO Annual Meeting Proceedings.* 2014, 32(15\_suppl): 2528..
33. Witzig Thomas E TE, et al. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma.

- Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005. PMID:15983389.
34. Turner, N. et al. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010. DOI:10.1038/nrc2780. PMID:20094046.
35. Sawey Eric T ET, et al. Identification of a therapeutic strategy targeting amplified FGF19 in liver cancer by Oncogenomic screening. Cancer cell. 2011. DOI:10.1016/j.ccr.2011.01.040. PMID:21397858.
36. Hyeon Jiyeon J, et al. Expression of fibroblast growth factor 19 is associated with recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. Digestive diseases and sciences. 2013. DOI:10.1007/s10620-013-2609-x. PMID:23456506.
37. Ahmad, I. et al. Mechanisms of FGFR-mediated carcinogenesis. Biochim Biophys Acta. 2012. DOI:10.1016/j.bbamcr.2012.01.004. PMID:22273505.
38. Zaharieva, B. et al. High-throughput tissue microarray analysis of 11q13 gene amplification (CCND1, FGF3, FGF4, EMS1) in urinary bladder cancer. J Pathol. 2003. DOI:10.1002/path.1481. PMID:14648664.
39. Ormandy, C. et al. Cyclin D1, EMS1 and 11q13 amplification in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2003. PMID:12755491.
40. Hui R R, et al. EMS1 amplification can occur independently of CCND1 or INT-2 amplification at 11q13 and may identify different phenotypes in primary breast cancer. Oncogene. 1997. PMID:9380415.
41. Nishida N N, et al. Amplification and overexpression of the cyclin D1 gene in aggressive human hepatocellular carcinoma. Cancer research. 1994. PMID:8205525.
42. Arao, T. et al. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2013. DOI:10.1002/hep.25956. PMID:22890726.