

燃石普清™ 检测报告

RS1701821PLA

患者信息

| | | | |
|------|----------|---------|--------------|
| 姓名 | 李世芳 | 燃石样本 ID | RS1701821PLA |
| 样本来源 | 天津市肿瘤医院 | 患者 ID | - |
| 样本类型 | 血浆+白细胞 | 取样时间 | 02/24/2017 |
| 取样手段 | 血液 | 收样时间 | 02/26/2017 |
| 申请单号 | A0023972 | 报告时间 | 03/06/2017 |

燃石普清™ 简介

燃石普清™ 基于第二代测序技术，捕获 61 个与癌症发生发展的生物学原理及个性化治疗方案高度相关的基因的重要外显子及部分内含子区域。进行高达 10000X 的超深度测序，从而测量这些基因中出现的低频及超低频的来自循环肿瘤 DNA 的突变、重排、拷贝数增加等变异事件。

与癌症用药指导密切相关的原癌基因

| | | | | | | |
|-------|--------|--------|---------|--------|--------|-------|
| AKT1 | ALK | BRAF | CBL | CCND1 | CDK4 | CDK6 |
| CHEK1 | CHEK2 | CTNNB1 | EGFR | ERBB2 | ERBB3 | FBXW7 |
| FGF19 | FGF3 | FGF4 | FGFR1 | FGFR3 | FLT3 | GATA3 |
| HRAS | IDH1 | IDH2 | JAK1 | KDM5A | KIT | KRAS |
| MET | MTOR | MYC | NFE2L2 | NOTCH2 | NOTCH4 | NRAS |
| NTRK1 | PIK3CA | PIK3R1 | PPP2R1A | PRKDC | RAD50 | RET |
| RNF43 | ROS1 | SOX2 | SPOP | TGFBR2 | | |

注：不同颜色代表的含义

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|  | 突变 |
|  | 突变/扩增 |
|  | 突变/融合 |

与癌症生物学密切相关的抑癌基因

这些基因的缺失性突变亦会与相应通路的靶向药物有效性密切相关

| | | | | | | |
|-----|--------|-------|-------|--------|------|------|
| APC | ARID1A | BRCA1 | BRCA2 | CDKN2A | MSH6 | PTEN |
| RB1 | SMAD4 | STK11 | TP53 | | | |

与药物代谢与毒性相关的重要基因（主要关注单核苷酸多态性）

| | | |
|--------|------|--------|
| CYP2D6 | DPYD | UGT1A1 |
|--------|------|--------|

检测人：高伙妮

报告审核人：张周

检测结果小结

实体肿瘤用药相关核心基因

| 基因 | 变异类型 | 变异结果 | 丰度 |
|---------------|-------------------|--------------------------------------------|-----------|
| <i>AKT1</i> | 突变/插入/缺失 | 未检出 | |
| <i>ALK</i> | 融合/突变/插入/缺失/拷贝数变异 | 未检出 | |
| <i>BRAF</i> | 突变/插入/缺失 | 未检出 | |
| <i>BRCA1</i> | 突变/插入/缺失 | 未检出 | |
| <i>BRCA2</i> | 错义突变 | NM_000059.3(BRCA2):c.191C>T(p.Thr64Ile) | 75.17% |
| <i>EGFR</i> | 突变/插入/缺失/拷贝数变异 | 未检出 | |
| <i>ERBB2</i> | 拷贝数缺失 | 拷贝数缺失 | CN = 1.39 |
| <i>HRAS</i> | 突变/插入/缺失 | 未检出 | |
| <i>KIT</i> | 突变/插入/缺失 | 未检出 | |
| <i>KRAS</i> | 拷贝数扩增 | 拷贝数扩增 | CN = 3.03 |
| <i>MET</i> | 突变/插入/缺失/拷贝数变异 | 未检出 | |
| <i>NRAS</i> | 突变/插入/缺失 | 未检出 | |
| <i>PIK3CA</i> | 错义突变 | NM_006218.3(PIK3CA):c.1624G>A(p.Glu542Lys) | 40.22% |
| <i>PTEN</i> | 突变/插入/缺失 | 未检出 | |
| <i>RET</i> | 融合/突变/插入/缺失 | 未检出 | |
| <i>ROS1</i> | 融合/突变/插入/缺失 | 未检出 | |

注：1. 以上只列出了重点关注的核心基因，其他基因的检测结果请见下表。本检测涵盖的全部基因列表请见第 1 页产品简介。

2. AKT1 基因检测涵盖但不限于 E17K 等突变以及拷贝数扩增。

3. ALK 基因检测涵盖但不限于断点位于 ALK 基因 19 号内含子和 20 号外显子的 ALK 基因融合 (EML4-ALK , KIF5B-ALK 等) , L1196M , L1198F , C1156Y , F1174L , G1202R , S1206Y , G1269A , I1171T , 1151Tins 等突变以及拷贝数扩增。
4. BRAF 基因检测涵盖但不限于 V600E , G469A/V , G442S , G464V , Y472C , N581S , D594G , L597V/S , K601E 等突变。
5. BRCA1 基因检测涵盖但不限于 BRCA1 所有外显子上的突变以及拷贝数变异。
6. BRCA2 基因检测涵盖但不限于 BRCA2 所有外显子上的突变以及拷贝数变异。
7. EGFR 基因检测涵盖但不限于 R451C , S464L , G465R , K467T , I491M , S492R , exon19del , L858R , T790M , exon20ins , G719X , E709K , S768I , L861Q , L792H , G796R , C797S 等突变以及拷贝数扩增。
8. ERBB2 基因检测涵盖但不限于 exon20ins , G309A/E , S310Y/F , C311R , E321G , C334S , V659E , L755S , D769H/Y , G776L , V777L , V842I , R678Q 等突变以及拷贝数扩增。
9. HRAS 基因检测涵盖但不限于 G12 , G13 , Q61 等突变以及拷贝数扩增。
10. KIT 基因检测涵盖但不限于 KIT 基因所有外显子上的突变以及拷贝数变异。
11. KRAS 基因检测涵盖但不限于 G12 , G13 , Q61 等突变以及拷贝数扩增。
12. MET 基因检测涵盖但不限于会引起 MET 基因 14 号外显子跳读的突变、插入、缺失等类型以及拷贝数扩增。
13. NRAS 基因检测涵盖但不限于 G12 , G13 , Q61 等突变以及拷贝数扩增。
14. PIK3CA 基因检测涵盖但不限于 E542K , E545K , Q546K , D549N , H1047L/R 等突变以及拷贝数变异。
15. PTEN 基因检测涵盖但不限于 PTEN 所有外显子上的突变以及拷贝数变异。
16. RET 基因检测涵盖但不限于断点位于 RET 基因 10、11 号内含子的 RET 基因融合 (KIF5B-RET , CCDC-RET 等) 。
17. ROS1 融合检测涵盖但不限于断点位于 ROS1 基因 31、33、34、35 号内含子的 ROS1 基因融合 (CD74-ROS1 , SLC34A2-ROS1 , EZR-ROS1 等) , 以及 G2032R , L2026M , L2155S 等突变。

检出的体细胞变异及关键胚系变异的临床意义

| 基因变异及丰度 ¹ | 临床意义 | 靶向药物 (敏感性) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| PIK3CA 10 号外显子 p.E542K 错义突变 NM_006218.3 c.1624G>A p.Glu542Lys 丰度 : 40.22% | 携带 PIK3CA 激活性突变 (如 E542 , E545 , H1047 等) 或拷贝数扩增的肿瘤可能对 PI3K 抑制剂或 MTOR 抑制剂敏感。 | Buparlisib (可能敏感) Alpelisib (可能敏感) 依维莫司 (尚不明确) 坦罗莫司 (尚不明确) |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| FGF3 FGF3 拷贝数扩增 (CN=5.29) 染色体位置 : 11q13.3 | 携带 FGF3 拷贝数扩增的肿瘤可能对 FGFR 抑制剂敏感。FGF3 基因变异与靶向用药关联性尚无临床证据。 | 索拉菲尼 (可能敏感) Dovitinib (可能敏感) |
| FGF19 FGF19 拷贝数扩增 (CN=5.08) 染色体位置 : 11q13.3 | 携带 FGF19 拷贝数扩增的肿瘤可能对 FGFR 抑制剂敏感。FGF19 基因变异与靶向用药关联性尚无临床证据。 | BGJ398 (可能敏感) 索拉菲尼 (尚不明确) Dovitinib (尚不明确) |
| FGF4 FGF4 拷贝数扩增 (CN=4.87) 染色体位置 : 11q13.3 | 携带 FGF4 拷贝数扩增的肿瘤可能对 FGFR 抑制剂敏感。FGF 4 基因变异与靶向用药关联性尚无临床证据。 | 索拉菲尼 (可能敏感) Dovitinib (可能敏感) |
| CCND1 CCND1 拷贝数扩增 (CN=4.79) 染色体位置 : 11q13.3 | 携带 CCND1 拷贝数扩增的肿瘤可能对 CDK 抑制剂敏感。CCND1 基因变异与靶向用药关联性尚无临床证据。 | Palbociclib (可能敏感) Abemaciclib (可能敏感) Ribociclib (可能敏感) G1T28 (可能敏感) |
| CDK4 CDK4 拷贝数扩增 (CN=2.98) 染色体位置 : 12q14.1 | 携带 CDK4 拷贝数扩增的肿瘤可能对 CDK 抑制剂敏感。CDK4 基因变异与靶向用药关联性尚无临床证据。 | Palbociclib (可能敏感) Abemaciclib (可能敏感) Ribociclib (可能敏感) G1T28 (可能敏感) |
| BRCA2 3 号外显子 p.T64I 错义突变 NM_000059.3 c.191C>T p.Thr64Ile 丰度 : 75.17% | 携带 BRCA2 胚系或体细胞失活性突变的肿瘤可能对 PARP 抑制剂敏感。如携带 BRCA2 致病性胚系突变, 建议直系亲属进行遗传易感性基因筛查。 | 奥拉帕尼 (尚不明确) 维利帕尼 (尚不明确) |
| TP53 8 号外显子剪切区域突变 NM_000546.5 c.920-15T>A 丰度 : 33.55% | 携带 TP53 抑癌基因突变的肿瘤可能对 WEE-1 抑制剂敏感; 携带功能获得性突变如 R175、R248 的肿瘤可能对 Hsp90 抑制剂敏感。 | Ganetespib (尚不明确) AUY922 (尚不明确) |
| TP53 9 号外显子可变剪切突变 NM_000546.5 c.920-15_926delinsA p.Ala307_Pro309delins?? 丰度 : 24.79% | 携带 TP53 抑癌基因突变的肿瘤可能对 WEE-1 抑制剂敏感; 携带功能获得性突变如 R175、R248 的肿瘤可能对 Hsp90 抑制剂敏感。 | Ganetespib (尚不明确) AUY922 (尚不明确) |
| TP53 7 号外显子 p.S241F 错义突变 NM_000546.5 | 携带 TP53 抑癌基因突变的肿瘤可能对 WEE-1 抑制剂敏感; 携带功能获得性突变如 R175、R248 的肿瘤可能对 Hsp90 抑 | Ganetespib (尚不明确) AUY922 (尚不明确) |

| | | |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| c.722C>T p.Ser241Phe 丰度：3.53% | 制剂敏感。 | |
| KRAS KRAS 拷贝数扩增 (CN=3.03) 染色体位置：12p12.1 | 携带 KRAS 突变 (如 G12 , G13 , Q61) 的肿瘤可能对 EGFR、BRAF、MET、ALK 等靶点抑制剂耐药，但可能对 MEK 抑制剂和 CDK4/6 抑制剂敏感。 | 司美替尼 (尚不明确) 曲美替尼 (尚不明确) Binimetinib (尚不明确) Refametinib (尚不明确) |
| ERBB2 ERBB2 拷贝数缺失 (CN=1.39) 染色体位置：17q12 | 携带 ERBB2 拷贝数扩增的肿瘤 (如乳腺癌、胃癌) 对 ERBB2 抑制剂敏感。携带某些 ERBB2 突变 (如 20 号外显子插入突变) 的晚期 NSCLC 对 ERBB2 抑制剂敏感。携带 ERBB2 扩增的晚期 CRC 可能对抗 EGFR 单抗耐药，针对性治疗尚在研发中 (如拉帕替尼+曲妥珠单抗双重抗 HER2 治疗) ；携带 ERBB2 活化突变 (如 L755S) 的晚期 CRC 亦可能对抗 EGFR 单抗耐药。 | 曲妥珠单抗 (尚不明确) 帕妥珠单抗 (尚不明确) 阿法替尼 (尚不明确) 拉帕替尼 (尚不明确) 来那替尼 (尚不明确) 达可替尼 (尚不明确) |
| APC APC 拷贝数扩增 (CN=2.8) 染色体位置：5q22.2 | APC 功能缺失性遗传变异与遗传性肿瘤的发生相关，尤其是遗传性大肠癌。携带 APC 突变的肿瘤可能对 WNT 通路抑制剂敏感。此类靶向药物尚处于早期临床试验阶段。 | 暂无 |

检测结果说明：

1. 突变丰度指在该位点所有的等位基因中，突变的等位基因的占比（相对野生型等位基因）。例如，突变丰度 40% 意为该位点含有 40% 的突变等位基因和 60% 的野生型等位基因。
2. 由于外周血中游离 DNA 大部分来自正常细胞，循环肿瘤 DNA 占比一般极低，因此突变丰度一般较低（<5%）。需特别注意：外周血游离 DNA 突变丰度与肿瘤病灶组织 DNA 的突变丰度并不具备直接关联性，而是会受到肿瘤负荷、分期、转移及治疗状况等多种因素的影响。
3. 本报告所列举的基因变异并未按基因重要性排序。具体临床意义请咨询您的主治医生。
4. 燃石医学检验所已依据 CLIA'88 及国内外相关技术指导准则完成技术平台验证，并通过卫计委临床检验中心肿瘤诊断和治疗高通量测序检测室间质评。本报告仅对送检样品检测负责，结果仅供医生参考。

检出的胚系变异及多态性列表

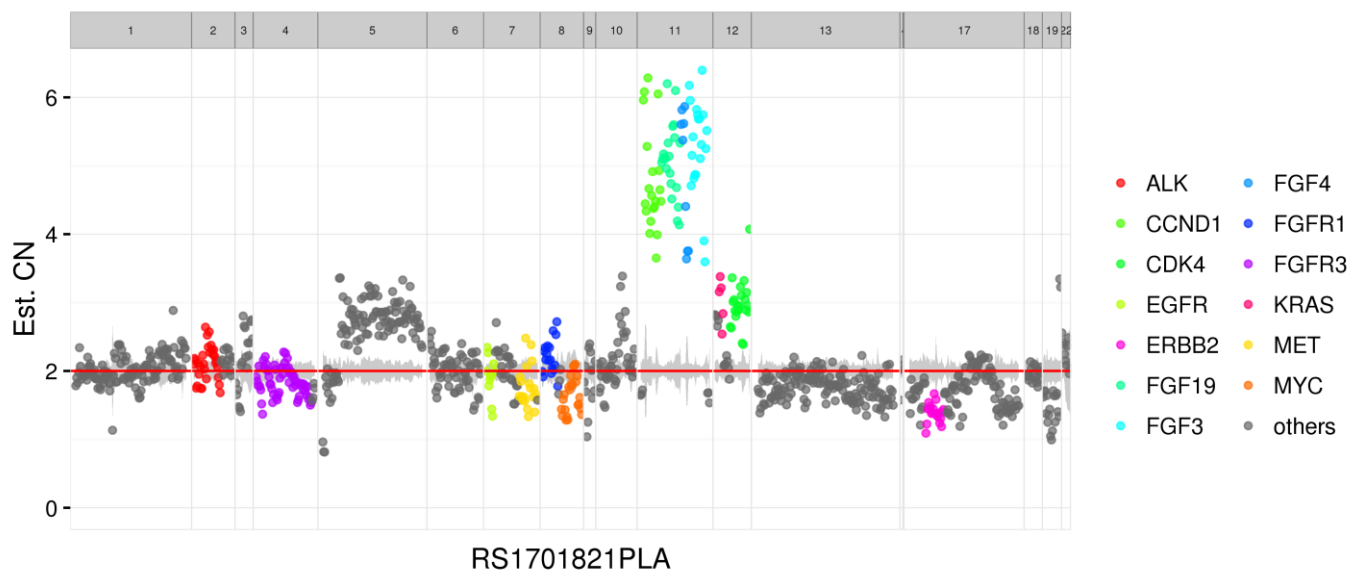
| 基因 | 突变类型 | 突变 | 突变丰度 | 风险评估 |
|----------------|------|----------------------------------------------|--------|------|
| <i>APC</i> | 错义突变 | NM_000038.5(APC):c.5465T>A(p.Val1822Asp) | 100% | 良性 |
| <i>BRCA2</i> | 错义突变 | NM_000059.3(BRCA2):c.865A>C(p.Asn289His) | 75.19% | 良性 |
| <i>BRCA2</i> | 错义突变 | NM_000059.3(BRCA2):c.1114A>C(p.Asn372His) | 20.64% | 良性 |
| <i>BRCA2</i> | 错义突变 | NM_000059.3(BRCA2):c.2971A>G(p.Asn991Asp) | 77.55% | 良性 |
| <i>BRCA2</i> | 错义突变 | NM_000059.3(BRCA2):c.7397T>C(p.Val2466Ala) | 99.97% | 良性 |
| <i>CYP2C19</i> | 无义突变 | NM_000769.2(CYP2C19):c.636G>A(p.Trp212*) | 46.53% | 良性 |
| <i>CYP2D6</i> | 错义突变 | NM_000106.5(CYP2D6):c.1457C>G(p.Thr486Ser) | 50.74% | 良性 |
| <i>CYP2D6</i> | 错义突变 | NM_000106.5(CYP2D6):c.100C>T(p.Pro34Ser) | 67.34% | 良性 |
| <i>ERBB2</i> | 错义突变 | NM_004448.3(ERBB2):c.1963A>G(p.Ile655Val) | 26% | 良性 |
| <i>NOTCH2</i> | 错义突变 | NM_024408.3(NOTCH2):c.57C>G(p.Cys19Trp) | 50.91% | 良性 |
| <i>PIK3R1</i> | 错义突变 | NM_181523.2(PIK3R1):c.978G>A(p.Met326Ile) | 47.04% | 良性 |
| <i>PTEN</i> | 错义突变 | NM_001304717.2(PTEN):c.511C>G(p.Leu171Val) | 29.59% | 良性 |
| <i>RNF43</i> | 错义突变 | NM_001305544.1(RNF43):c.1252C>A(p.Leu418Met) | 99.92% | 良性 |
| <i>TP53</i> | 错义突变 | NM_000546.5(TP53):c.215C>G(p.Pro72Arg) | 99.98% | 良性 |

注：胚系变异是指在人的胚胎发育时便已携带的变异（几乎全部遗传自父母，人体的所有细胞都带有一致的胚系变异），这区别于肿瘤体细胞突变（在肿瘤发生过程中产生，只在肿瘤细胞中带有）。人类的胚系变异有超过 3 千万种，绝大多数胚系变异并不致病，构成了人与人之间的遗传多样性。该表列出了本次检测中发现的胚系变异及多态性，并根据多个大型已知遗传数据库对这些位点进行风险评估。由于这些数据多来自于生物信息学预测，因此风险评估仅供参考。如对结果有任何疑问，请咨询遗传咨询师或其他专业人士。

重点基因拷贝数

| 基因 | 染色体位置 | 拷贝数 变异 | 拷贝数 | 显著变异 区间个数 | 捕获区间 个数 |
|-------|---------|-----------|------|--------------|------------|
| ALK | 2p23.1 | 正常 | 2.11 | 4 | 30 |
| CCND1 | 11q13.3 | 扩增 | 4.79 | 20 | 20 |
| CDK4 | 12q14.1 | 扩增 | 2.98 | 20 | 22 |
| EGFR | 7p11.2 | 正常 | 1.91 | 2 | 10 |
| ERBB2 | 17q12 | 缺失 | 1.39 | 18 | 20 |
| FGF19 | 11q13.3 | 扩增 | 5.08 | 21 | 21 |
| FGF3 | 11q13.3 | 扩增 | 5.29 | 20 | 20 |
| FGF4 | 11q13.3 | 扩增 | 4.87 | 9 | 9 |
| FGFR1 | 8p11.22 | 正常 | 2.20 | 3 | 18 |
| FGFR3 | 4p16.3 | 正常 | 1.84 | 5 | 61 |
| KRAS | 12p12.1 | 扩增 | 3.03 | 5 | 5 |
| MET | 7q31.2 | 正常 | 1.76 | 10 | 20 |
| MYC | 8q24.21 | 正常 | 1.64 | 7 | 23 |

基因拷贝数分布图



药物代谢相关酶类 SNP 小结

| SNP | 变异/野生型 | 临床意义 |
|-----------|--------|-----------------------------------------------------------------|
| UGT1A1*28 | 野生型 | UGT1A1 特定多态性与伊立替康毒性增加相关。野生型患者出现伊立替康相关毒性的可能性相对较低。 |
| UGT1A1*6 | 野生型 | UGT1A1 特定多态性与伊立替康毒性增加相关。野生型患者出现伊立替康相关毒性的可能性相对较低。 |
| CYP2D6*10 | 杂合型突变 | CYP2D6 编码蛋白参与多种药物代谢。CYP2D6*10 杂合型突变者携带一个正常等位基因，对他莫昔芬治疗尚无明确指导意义。 |
| DPYD*2A | 野生型 | DPD 缺乏与氟尿嘧啶（5-FU、卡培他滨或替加氟）毒性增加相关。DPYD 野生型患者 DPD 表达正常。 |
| DPYD*13 | 野生型 | DPD 缺乏与氟尿嘧啶（5-FU、卡培他滨或替加氟）毒性增加相关。DPYD 野生型患者 DPD 表达正常。 |

相关靶向药物小结

| 药物名称 | 中文名 | 靶点 | 已获 FDA 批准的适应症 |
|----------------------------|----------------|-------------|--------------------|
| Everolimus (Certican) | 依维莫司 (飞尼妥) | MTOR | 肾细胞癌 |
| Temsirolimus (Torisel) | 坦罗莫司 (驮瑞塞尔) | MTOR | 肾细胞癌 |
| Sorafenib (Nexavar) | 索拉菲尼 (多吉美) | VEGFR/PDGFR | 肾细胞癌 肝癌 甲状腺癌 |
| Olaparib (Lynparza) | 奥拉帕尼 (NA) | PARP1/PARP2 | 卵巢癌 |
| Trametinib (Mekinist) | 曲美替尼 (NA) | MEK1/MEK2 | 黑色素瘤 |
| Palbociclib (IBRANCE) | 帕博昔布 (NA) | CDK4/CDK6 | 乳腺癌 |
| Afatinib (GILOTRIF) | 阿法替尼 (NA) | EGFR/ERBB2 | 非小细胞肺癌 |
| Lapatinib (Tykerb) | 拉帕替尼 (泰立沙) | EGFR/ERBB2 | 乳腺癌 |
| Trastuzumab (HERCEPTIN) | 曲妥珠单抗 (赫塞汀) | ERBB2 | 乳腺癌 胃癌 |

相关在研药物小结

| 药物名称 | 靶点 | 简介 |
|-------------|-------------------|----------------------------------------------------|
| 维利帕尼 | PARP1/PARP2 | PARP1/PARP2 小分子抑制剂 |
| G1T28 | CDK4/CDK6 | CDK4/CDK6 小分子抑制剂 |
| Ribociclib | CDK4/CDK6 | CDK4/CDK6 小分子抑制剂 |
| Abemaciclib | CDK4/CDK6 | CDK4/CDK6 小分子抑制剂 |
| 来那替尼 | EGFR/ERBB2 | EGFR/ERBB2 小分子抑制剂 |
| 达可替尼 | EGFR | EGFR/ERBB2 小分子抑制剂 |
| AUY922 | Hsp90 | Hsp90 抑制剂 |
| BGJ398 | FGFR1/FGFR2/FGFR3 | 选择性 FGFR 抑制剂 |
| Dovitinib | FLT3/FGFR/VEGFR | FLT3/FGFR1/FGFR2/FGFR3/VEGFR1/VEGFR2/VEGFR3 小分子抑制剂 |
| Binimetinib | MEK1/MEK2 | MEK1/MEK2 小分子抑制剂 |
| Refametinib | MEK1/MEK2 | MEK1/MEK2 小分子抑制剂 |
| 司美替尼 | MEK1/MEK2 | MEK1/MEK2 小分子抑制剂 |
| Alpelisib | PIK3CA | PIK3CA 小分子抑制剂 |
| Buparlisib | PIK3CA | PIK3CA 小分子抑制剂 |
| Ganetespib | Hsp90 | Hsp90 抑制剂 |

注：本报告所列举的靶向药物并未按药物疗效排序。具体用药指导请咨询您的主治医生。

相关临床试验简介

以下列出的临床试验是与本报告中列出的基因变异相关的靶向药物在 FDA 备案的 III-IV 期临床试验。如果您所携带的基因变异目前没有已获批的靶向药物，那么入组临床试验有可能可以帮助您尝试在研中的靶向药物。然而，由于每个临床试验的原理，设计，流程，入组条件，适用的患者等等都各有不同，具体细节请详查 FDA 网站或咨询您的主治医生或专业人士。

| 临床试验名称 | 试验药物 | NCI 号码 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer | AUY922 | NCT02276027 |
| AUY922 in Patient With Stage IV NSCLC | AUY922 | NCT01922583 |
| Phase 2 Study of AUY922 in NSCLC Patients With Exon 20 Insertion Mutations in EGFR | AUY922 | NCT01854034 |
| A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Previously Treated KRAS Mutated Lung Cancer | Abemaciclib | NCT02152631 |
| Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients | Abemaciclib | NCT02831530 |
| A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer | Abemaciclib | NCT02675231 |
| Afatinib in EGFR+NSCLC (Recurrent or Stage IV) - Patients With Poor Performance Status (ECOG 2 or 3) | Afatinib | NCT02695290 |
| Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older | Afatinib | NCT02514174 |
| S1403, Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer | Afatinib | NCT02438722 |
| Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Which Progressed on or After Aromatase Inhibitor Treatment. | Alpelisib | NCT02437318 |
| Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) Alpha iNhibition In | Alpelisib | NCT02506556 |

Advanced Breast Cancer

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|
| BYL719 and Nab-Paclitaxel in Locally Recurrent or Metastatic HER-2 Negative Breast Cancer | Alpelisib | NCT02379247 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|
| BGJ398 in Combination With Imatinib Mesylate in Patients With Untreated Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) | BGJ398 | NCT02257541 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------|--------|-------------|
| BGJ398 for Patients With Tumors With FGFR Genetic Alterations | BGJ398 | NCT02160041 |
|---------------------------------------------------------------|--------|-------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors or Lymphomas | Binimetinib | NCT02465060 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Intermittent LGX818 and MEK162 in Treating Patients With Metastatic Melanoma Who Have BRAFV600 Mutations | Binimetinib | NCT02263898 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Phase I/II Study of MEK162 for Children With Ras/Raf Pathway Activated Tumors | Binimetinib | NCT02285439 |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| A Phase III Study of BKM120 With Fulvestrant in Patients With HR+,HER2-, AI Treated, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Progressed on or After mTORi | Buparlisib | NCT01633060 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Buparlisib in Melanoma Patients Suffering From Brain Metastases (BUMPER) | Buparlisib | NCT02452294 |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Study of Letrozole With or Without BYL719 or Buparlisib, for the Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Women | Buparlisib | NCT01923168 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|

| | | |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| A Rollover Protocol of Dacomitinib For Patients In Japan | Dacomitinib | NCT02382796 |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|

| | | |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Dacomitinib Plus PD-0325901 in Advanced KRAS Mutant Malignancies | Dacomitinib | NCT02039336 |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|
| Phase II Study of Dovitinib for FGFR1 Amplified Squamous Non-small Cell Lung Cancer | Dovitinib | NCT01861197 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|

| | | |
|-------------------------------------------------------|-----------|-------------|
| Dovitinib for Gastric Cancer With FGFR2 Amplification | Dovitinib | NCT01719549 |
|-------------------------------------------------------|-----------|-------------|

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Study of the Safety and Efficacy of Everolimus in Adult Patients With Progressive pNET in China | Everolimus | NCT02842749 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Impact of Everolimus on HIV Persistence Post Kidney or Liver Transplant | Everolimus | NCT02429869 |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Outcome-related Factors in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Everolimus (ORCHIDEE) | Everolimus | NCT02338570 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Study of G1T28 in Patients With Previously Treated Extensive Stage SCLC Receiving Topotecan Chemotherapy | G1T28 | NCT02514447 |
| G1T28 (CDK 4/6 Inhibitor) in Combination With Etoposide and Carboplatin in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) | G1T28 | NCT02499770 |
| A Phase I/II Study of Ganetespib in Combination With Doxorubicin | Ganetespib | NCT02261805 |
| GANNET53: Ganetespib in Metastatic, p53-mutant, Platinum-resistant Ovarian Cancer | Ganetespib | NCT02012192 |
| I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer | Ganetespib | NCT01042379 |
| Overcoming Endocrine Resistance in Metastatic Breast Cancer | Lapatinib | NCT02394496 |
| A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting | Lapatinib | NCT01808573 |
| DETECT III - A Multicenter, Phase III Study to Compare Standard Therapy +/- Lapatinib in HER2-ve MBC-Patients With HER2+ve CTCs | Lapatinib | NCT01619111 |
| A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting | Neratinib | NCT01808573 |
| A Study Looking the Incidence and Severity of Diarrhea in Patients With Early-Stage HER2+ Breast Cancer Treated With Neratinib and Loperamide | Neratinib | NCT02400476 |
| A Dose-Escalation Study Evaluating the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) With Neratinib in Women With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer | Neratinib | NCT02236000 |
| To Assess Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer | Olaparib | NCT02476968 |
| Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer | Olaparib | NCT02502266 |
| Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line | Olaparib | NCT02477644 |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer | Palbociclib | NCT02679755 |
| Lung-MAP: Palbociclib as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and Positive Biomarker Matches | Palbociclib | NCT02785939 |
| Palbociclib / Letrozole in African American Women With HR+ HER2- Breast Cancer | Palbociclib | NCT02692755 |
| Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer. | Ribociclib | NCT02422615 |
| Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer | Ribociclib | NCT02278120 |
| Study of Ribociclib With Everolimus + Exemestane in HR+ HER2- Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Post Progression on CDK 4/6 Inhibitor. | Ribociclib | NCT02732119 |
| National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer | Selumetinib | NCT02664935 |
| A Study of AZD2014 in Combination With Selumetinib in Patients With Advanced Cancers | Selumetinib | NCT02583542 |
| Afatinib and Selumetinib in Advanced KRAS Mutant and PIK3CA Wildtype Colorectal, Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer | Selumetinib | NCT02450656 |
| Mechanism of Sorafenib Resistance in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma | Sorafenib | NCT02733809 |
| Clinical Trial for GALNT14 Genotype - Guided, Sorafenib in Combination With TACE in Hepatocellular Carcinoma | Sorafenib | NCT02504983 |
| Sorafenib for Hepatocellular Cancer With Chronic Hepatitis C | Sorafenib | NCT01849588 |
| TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer | Temsirolimus | NCT02693535 |
| Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer | Temsirolimus | NCT02560012 |
| Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus) | Temsirolimus | NCT02423954 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Access Study of Trametinib for Subjects With Advanced Unresectable (Stage IIIc) or Distant Metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K Mutation Positive Cutaneous Melanoma | Trametinib | NCT02416232 |
| Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma | Trametinib | NCT02224781 |
| Trametinib in Treating Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Ovarian Cancer or Peritoneal Cavity Cancer | Trametinib | NCT02101788 |
| Safety Study of Pertuzumab (In Combination With Trastuzumab and Docetaxel) in Indian Patients With Breast Cancer | Trastuzumab | NCT02445586 |
| Safety and Efficacy of Trastuzumab as Part of Breast Cancer Treatment Regimen | Trastuzumab | NCT02419742 |
| Adjuvant Trastuzumab, Pertuzumab Plus Docetaxel in the Treatment of Early HER2-positive Breast Cancer | Trastuzumab | NCT02625441 |
| Veliparib With Carboplatin and Paclitaxel and as Continuation Maintenance Therapy in Subjects With Newly Diagnosed Stage III or IV, High-grade Serous, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer | Veliparib | NCT02470585 |
| Study Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Subjects Receiving First Cytotoxic Chemotherapy for Metastatic or Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Current or Former Smokers | Veliparib | NCT02264990 |
| A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Veliparib (ABT-888) in HER2-negative Metastatic or Locally Advanced Unresectable BRCA-associated Breast Cancer | Veliparib | NCT02163694 |

相关基因简介

ERBB2 (又称 HER2)

HER2/ErbB2 是表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor , EGFR) 家族的一员, 编码跨膜受体蛋白, 具有酪氨酸激酶活性。这一家族还包括 EGFR (又称 ERBB1) , HER3 (又称 ERBB3) 及 HER4 (又称 ERBB4) 。HER2 拷贝数增加 (又称基因扩增) 在乳腺癌是重要的分子亚型。HER2 阳性(过表达或扩增)的乳腺癌对抗体药物 Herceptin (赫赛汀) 敏感。

HER2 的基因变异形式除了扩增以外, 还有基因序列突变。其中常见的是第 20 号外显子中的插入突变。在非小细胞肺癌中, HER2 突变约占 2-4% , 其中无吸烟史的肺癌患者中占比更高。HER2 的 20 号外显子插入突变可以增强 HER2 蛋白的活性, 从而进一步激活下游的肿瘤细胞增殖通路。2014 年最新版的美国国家综合癌症网络 (NCCN) 的肺癌治疗指南已明确推荐 HER2 突变检测。相关临床试验正在进行中。

2014 年在 *Journal of Clinical Oncology* 上报导的一期临床试验中, 6 位携带 HER 2 第 20 号外显子插入性突变的患者中有 2 位对 HER2 抑制剂 Neratinib (来那替尼) 与 mTOR 抑制剂的联合用药敏感。(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323026>) 。而在 2013 年 Julien Mazières 等在 ASCO 报导的一个回顾性研究中, 4 位携带 HER2 第 20 号外显子插入性突变的患者全部对泛 HER 抑制剂 Afatinib (阿法替尼) 敏感。在同一研究中, 赫赛汀与化疗联用同样对这类患者达到了很好的疗效 (疾病控制率达到 96%) 。这些都表明此类患者可能从针对 HER2 或 HER 家族的抑制剂获益。

KRAS

KRAS 是 RAS-RAF-MAPK 信号通路的重要激酶分子。KRAS 突变在胰腺癌、肺癌等肿瘤中具有较高的比率，且存在人种间的突变率差异。KRAS 在高加索肺癌患者中突变率达到 30% 左右，在东亚肺癌患者中则约占 10%。目前针对 KRAS 本身的小分子抑制剂研发难度较大，部分下游的 MEK 抑制剂，如司美替尼（Selumetinib）等正处于多项三期临床试验中。KRAS 突变在结直肠癌中是 EGFR 单抗治疗的重要抗药机制之一。KRAS 基因检测已经被写入美国国家综合癌症网络（NCCN）的结直肠癌治疗指南。KRAS 突变在肺癌中对 EGFR 与 ALK 等靶向抑制剂敏感性是不良预测因子，且 KRAS 突变与其他基因变异多呈现互斥性。KRAS 除了突变，也可能存在拷贝数增加变异。此外，2013 年有文献报导，KRAS 突变阳性的肿瘤可能对 CDK4/CDK6 双重抑制剂 Abemaciclib 敏感（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3742489/>）。相关的三期临床试验正在进行中。

APC

1986 年 APC 基因首次在直肠肿瘤发现，属于抑癌基因。APC 基因突变常见于家族性腺瘤性息肉病（FAP）。现已知 APC 可在多种肿瘤中常见缺失或突变。TCGA 数据库中显示，APC 在结直肠癌中的突变率约为 76%，在胃癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌和肾癌等中突变率约为 1%~15% 不等。APC 蛋白的主要作用是与 β 连环蛋白（ β -catenin）和 E 钙黏附蛋白（E-cadherin）相互作用而影响细胞黏附及细胞间信号传递，是 β 连环蛋白的负性调节子。该基因检测有助于家族性消化道息肉或肿瘤的预防。携带 APC 的纯合性缺失或突变的肿瘤可能对 WNT 通路抑制剂敏感。

CCND1

CCND1 是细胞周期循环必须的调节蛋白。CCND1 可以激活 CDK4/6 等激酶活化、抑制 Rb、促进 G1/S 期过渡，从而驱动细胞周期前进和细胞增殖。CCND1 常见变异包括基因扩增、突变或过表达。TCGA 数据库显示，CCND1 基因拷贝数扩增在食管癌中最为常见（约占 55%），在乳腺癌、胃癌、肺鳞癌、肝癌等中也较多见（比率约为 8%~15%）。CCND1 扩增的肿瘤可能对 CDK4/6 抑制剂敏感。目前多个 CDK 相关抑制剂正在开展临床试验。

CDK4

CDK4 是重要的细胞周期蛋白，属于丝苏氨酸激酶。CCND1-CDK4-Rb 或 CDKN1B 是细胞周期的关键信号通路。CDK4 激酶活化促进 G1/S 期过渡，促进细胞增殖。CDK4 基因在肿瘤中可能发生突变或扩增而被过度活化。该信号通路上的 CCND1、Rb、CDKN2A 都有可能发生突变或拷贝数改变而促进肿瘤发生。TCGA 数据库显示，CDK4 基因拷贝数扩增在肺腺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌等中的发生比率约为 3%~6%。CDK4 扩增的肿瘤可能对 CDK4/6 抑制剂敏感。多个药物临床试验正在进行中。

PIK3CA (又称 PI3K)

PIK3CA 是 PTEN-PI3K-AKT-mTOR 信号通路上的重要分子。PIK3CA 编码 I 类磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3Ks) 的 p110 催化亚单位, 即 PI3Kp110a。PIK3CA 基因突变或扩增与部分肿瘤发生相关。PIK3CA 常见的激活性突变包括 E542K, E545K, E545Q, H1047L, H1047R 等点突变。PIK3CA-AKT 通路的活化会导致细胞抗凋亡及增殖反应。TCGA 数据库中 PIK3CA 在肺鳞癌 (48%)、乳腺癌 (39%)、胃癌 (24%)、结直肠癌 (20%) 中的突变率较高。临床前研究显示 PIK3CA 抑制剂能够抑制肿瘤细胞生长。多个 PIK3CA 选择性抑制剂或作用于 PIK3CA 和 mTOR 的双靶点抑制剂正在临床进行试验验证。

TP53 (又称 p53)

TP53 是一个抑癌基因, 编码 TP53 蛋白, 属于最早发现的肿瘤抑制基因 (或抑癌基因) 之一。其主要功能是保持基因组的稳定性, 促进 DNA 损伤修复或促进受损细胞凋亡, 避免突变发生。TP53 在肺癌、乳腺癌、前列腺癌、消化道肿瘤等很多瘤种中发生失活突变、缺失或甲基化。在人类 50% 以上的肿瘤组织中均发现了 TP53 基因的突变, 是肿瘤中最常见的遗传学改变。该基因的改变很可能是人类肿瘤产生的主要发病因素之一。TP53 基因突变后, 由于其空间构象发生改变, 失去了对细胞生长、凋亡和 DNA 修复的调控作用, TP53 基因由抑癌基因转变为癌基因或失活基因。TCGA 数据库显示, TP53 在所有癌症中的总突变率分别为 50% 左右。TP53 突变的肿瘤并有可能对细胞周期抑制剂及 MDM2 抑制剂敏感。近期研究表明携带某些 TP53 的肿瘤可能对 Hsp90 抑制剂敏感 (<http://www.nature.com/nature/journal/v523/n7560/full/nature14430.html>)。多个 MDM2-TP53 相互作用的抑制剂正在早期研发之中 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719986/>)。

BRCA2

BRCA1 与 BRCA2 为经典的抑癌基因，它们在调节人体细胞的复制、遗传物质 DNA 损伤修复、细胞的正常生长方面有重要作用。BRCA1 与 BRCA2 的胚系突变是家族性乳腺癌与卵巢癌中最重要的遗传因素。约 80% 的遗传学乳腺癌和卵巢癌与这两种基因的突变相关。携带 BRCA2 基因突变者，患乳腺癌和卵巢癌的风险分别是 50%-85% 和 10%-20%。携带 BRCA1 或 BRCA2 胚系或体细胞失活性突变的肿瘤，尤其是乳腺癌与卵巢癌，可能对 PARP 抑制剂敏感。

FGF19

FGF 家族是成纤维生长因子，为 FGFR 家族的配体蛋白。FGF 家族在细胞增殖与发育中起重要的调控作用。FGF 家族基因的拷贝数扩增有可能驱动细胞癌变。食管癌与头颈癌中 FGF 家族基因拷贝数扩增最为常见。携带 FGF 家族基因拷贝数扩增的肿瘤可能对 FGFR 多靶点抑制剂敏感。

FGF3

FGF 家族是成纤维生长因子，为 FGFR 家族的配体蛋白。FGF 家族在细胞增殖与发育中起重要的调控作用。FGF 家族基因的拷贝数扩增有可能驱动细胞癌变。食管癌与头颈癌中 FGF 家族基因拷贝数扩增最为常见。携带 FGF 家族基因拷贝数扩增的肿瘤可能对 FGFR 多靶点抑制剂敏感。

FGF4

FGF 家族是成纤维生长因子，为 FGFR 家族的配体蛋白。FGF 家族在细胞增殖与发育中起重要的调控作用。FGF 家族基因的拷贝数扩增有可能驱动细胞癌变。食管癌与头颈癌中 FGF 家族基因拷贝数扩增最为常见。携带 FGF 家族基因拷贝数扩增的肿瘤可能对 FGFR 多靶点抑制剂敏感。

样本质控

| 质量参数 | | 数值 | 质控标准 |
|---------------------|----------------------------|--------|-------|
| DNA 质量评估 | cfDNA 总量(ng) ¹ | 221.00 | ≥35 |
| | cfDNA 质量总评估 ² | 合格 | |
| 测序质量评估 | 平均测序深度 ³ | 10032 | ≥5000 |
| | 中位测序深度 ³ | 8336 | ≥5000 |
| | 插入片段长度(bp) ⁴ | 161 | ≤180 |
| | 文库多样性 ⁵ | A | A-B |
| | 序列回贴比率 ⁶ | 99.9% | ≥95% |
| | 测序深度>1000X 占比 ⁷ | 98.9% | ≥90% |
| | 配对样本相关性 ⁸ | 未评估 | A-B |
| 总体质量评估 ⁹ | | 合格 | |

注：¹ cfDNA 总量：血浆中游离 DNA (cell free DNA) 总提取量。如果偏低提示外周血中游离 DNA 总量偏少，可能会影响检测低丰度突变的敏感性。

² cfDNA 质量总评估：通过 cfDNA 总量进行评估，分为合格、警戒（风险预警）和不合格三个等级。

³ 平均测序深度与中位测序深度：目标基因每个碱基被测到的平均次数与中位次数。

⁴ 插入片段长度：DNA 文库插入片段长度的中位数，体现了原始 DNA 片段的长度分布。

⁵ 文库多样性：DNA 文库中来自原始 DNA 片段的占比。A-D 表示多样性依次降低。

⁶ 序列回贴比率：成功比对回到参考基因组的序列数目占比。

⁷ 深度>1000x 占比：测序深度超过 1000X 的区域占所有目标区间的比例。

⁸ 配对样本相关性：利用 SNP 分型评估配对样本之间的一致性。

⁹ 总体质量评估：结合以上参数进行综合评估，采取短板效应，分为合格、警戒（风险预警）和不合格三个等级。**警戒或不合格都可能会影响此次检测的准确性和敏感性。**

附录：

实体肿瘤用药相关核心基因的临床意义

| 检测基因 | 临床意义 |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AKT1 | 携带某些 AKT1 突变（如 E17K）的肿瘤可能对 AKT1 抑制剂或 mTOR 抑制剂敏感。 |
| ALK | 携带 ALK 融合的肿瘤对 ALK 抑制剂敏感。携带某些 ALK 突变（如 L1196M、G1269A、G1202R、1151Tins、L1152R、C1156Y、F1174L 等）或拷贝数扩增的肿瘤可能对一代 ALK 抑制剂耐药，但可能对新一代 ALK 抑制剂敏感。 |
| BRAF | 携带某些 BRAF 突变（如 V600E）的 NSCLC 可能对 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂敏感。BRAF 突变（如 V600E）可能是 CRC 的不良预后因子，亦可能对抗 EGFR 单抗或 BRAF 抑制剂单药治疗效果不佳。 |
| BRCA1 | 携带 BRCA1 胚系或体细胞失活性突变的肿瘤可能对 PARP 抑制剂敏感。如携带 BRCA1 致病性胚系突变，建议直系亲属进行遗传易感性基因筛查。 |
| BRCA2 | 携带 BRCA2 胚系或体细胞失活性突变的肿瘤可能对 PARP 抑制剂敏感。如携带 BRCA2 致病性胚系突变，建议直系亲属进行遗传易感性基因筛查。 |
| EGFR | 携带某些 EGFR 突变（如 19 号外显子缺失，L858R，L861，G719，S768 等）的肿瘤对一/二代 EGFR-TKI 敏感。携带某些 EGFR 突变（如 T790M）的肿瘤可能对一/二代 EGFR-TKI 耐药，但对三代 EGFR-TKI 敏感。携带 EGFR20 号外显子插入突变的肿瘤可能对现有 EGFR-TKI 都不敏感，针对性 TKI 正在早期研发中。携带某些 EGFR 突变（如 S492R，R451C，K467T 等）的晚期 CRC 对抗 EGFR 单抗耐药。EGFR 拷贝数扩增可能提示更好的抗 EGFR 单抗疗效。 |
| ERBB2 | 携带 ERBB2 拷贝数扩增的肿瘤（如乳腺癌、胃癌）对 ERBB2 抑制剂敏感。携带某些 ERBB2 突变（如 20 号外显子插入突变）的晚期 NSCLC 对 ERBB2 抑制剂敏感。携带 ERBB2 扩增的晚期 CRC 可能对抗 EGFR 单抗耐药，针对性治疗尚在研发中（如拉帕替尼+曲妥珠单抗双重抗 HER2 治疗）；携带 ERBB2 活化突变（如 L755S）的晚期 CRC 亦可能对抗 EGFR 单抗耐药。 |
| HRAS | 携带 HRAS 活化突变（如 G12，G13，Q61）的肿瘤可能对 EGFR、BRAF、MET、ALK 等靶点抑制剂耐药，但可能对 MEK 抑制剂敏感。 |
| KIT | 携带 KIT 基因 11 号外显子突变的肿瘤可能对伊马替尼等 KIT 抑制剂敏感。携带 9 号外显子突变的肿瘤可能需要更高剂量的伊马替尼治疗。而携带 13、14 号外显子突变的肿瘤可能对舒尼替尼敏感，携带 17、18 号外显子突变的肿瘤可能对瑞格菲尼敏感。 |
| KRAS | 携带 KRAS 突变（如 G12，G13，Q61）的肿瘤可能对 EGFR、BRAF、MET、ALK 等靶点抑制剂耐药，但可能对 MEK 抑制剂和 CDK4/6 抑制剂敏感。 |
| MET | 携带 MET 拷贝数扩增的肿瘤可能对 MET 抑制剂敏感。携带可导致 MET 基因 14 号外显子跳读突变（可变剪切）的肿瘤对 MET 抑制剂敏感。其他 MET 突变在肺癌中与靶向用药关联性尚无临床证据。 |
| NRAS | 携带 NRAS 活化突变（如 G12，G13，Q61）的肿瘤可能对 EGFR、BRAF、MET、ALK 等靶点抑制剂耐药，但可能对 MEK 抑制剂敏感。 |

| | |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| PIK3CA | 携带 PIK3CA 激活性突变（如 E542，E545，H1047 等）或拷贝数扩增的肿瘤可能对 PI3K 抑制剂或 MTOR 抑制剂敏感。 |
| PTEN | 携带 PTEN 功能缺失性突变或拷贝数缺失的肿瘤可能对 PI3K 抑制剂或 MTOR 抑制剂敏感。 |
| RET | 携带 RET 融合的肿瘤对 RET 抑制剂敏感。RET 突变或拷贝数变化的临床意义不明确。 |
| ROS1 | 携带 ROS1 融合的肿瘤对 ROS1 抑制剂敏感。ROS1 突变或拷贝数变化的临床意义不明确。携带 ROS1 基因 G2032R 突变的肿瘤可能对 ROS1 抑制剂耐药。 |

参考文献：

1. 美国国家综合癌症网络（NCCN®）肿瘤临床实践指南。
2. Lovly, C., L. Horn, W. Pao. (2016). Molecular Profiling of Lung Cancer. My Cancer Genome <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/> (Updated March 28).
3. Shih, J. Y., Gow, C. H., and Yang, P. C. (2005). EGFR mutation conferring primary resistance to gefitinib in non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 353, 207-208.
4. Tsao, M. S., Sakurada, A., Cutz, J. C., Zhu, C. Q., Kamel-Reid, S., Squire, J., Lorimer, I., Zhang, T., Liu, N., Daneshmand, M., et al. (2005). Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. The New England journal of medicine 353, 133-144.
5. Kwak, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Solomon, B., Maki, R. G., Ou, S. H., Dezube, B. J., Janne, P. A., Costa, D. B., et al. (2010). Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 363, 1693-1703.
6. Drilon, A., Wang, L., Hasanovic, A., Suehara, Y., Lipson, D., Stephens, P., Ross, J., Miller, V., Ginsberg, M., Zakowski, M. F., et al. (2013). Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer discovery 3, 630-635.
7. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E., Chow, L. Q., Camidge, D. R., Vansteenkiste, J., Sharma, S., De Pas, T., et al. (2014). Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 370, 1189-1197.
8. Shaw, A. T., Ou, S. H., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Salgia, R., Riely, G. J., Varella-Garcia, M., Shapiro, G. I., Costa, D. B., et al. (2014). Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 371, 1963-1971.
9. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Felip, E., Cappuzzo, F., Paolini, J., Usari, T., et al. (2014). First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine 371, 2167-2177.
10. Frampton, G. M., Ali, S. M., Rosenzweig, M., Chmielecki, J., Lu, X., Bauer, T. M., Akimov, M., Bufill, J. A., Lee, C., Jentz, D., et al. (2015). Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer discovery 5, 850-859.

11. Gautschi, O., Milia, J., Cabarrou, B., Bluthgen, M. V., Besse, B., Smit, E. F., Wolf, J., Peters, S., Fruh, M., Koeberle, D., et al. (2015). Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 10, 1451-1457.
12. Hyman, D. M., Puzanov, I., Subbiah, V., Faris, J. E., Chau, I., Blay, J. Y., Wolf, J., Raje, N. S., Diamond, E. L., Hollebecque, A., et al. (2015). Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *The New England journal of medicine* 373, 726-736.
13. Janne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W., Planchard, D., Ohe, Y., Ramalingam, S. S., Ahn, M. J., Kim, S. W., Su, W. C., Horn, L., et al. (2015). AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 372, 1689-1699.
14. Paik, P. K., Drilon, A., Fan, P. D., Yu, H., Rekhtman, N., Ginsberg, M. S., Borsu, L., Schultz, N., Berger, M. F., Rudin, C. M., and Ladanyi, M. (2015). Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer discovery* 5, 842-849.
15. Sequist, L. V., Soria, J. C., Goldman, J. W., Wakelee, H. A., Gadgeel, S. M., Varga, A., Papadimitrakopoulou, V., Solomon, B. J., Oxnard, G. R., Dziadziuszko, R., et al. (2015). Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 372, 1700-1709.
16. Swanton, C., and Govindan, R. (2016). Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 374, 1864-1873.