

TO READERS 致读者

百适博是一款针对实体瘤患者精心定制的用药指导分子检测产品。它基于新一代高通量测序技术(NGS),对多种实体瘤药物相关基因突变进行检测,其Panel设计采用罗氏NimbleGen的SeqCap探针设计技术,涵盖1406个基因的热点、用药相关及关键区域,最大限度保证全面检测热点、罕见、未知突变位点,确保不遗漏任何对患者有价值的突变信息。

尊敬的梁伯礼先生:

您好!

感谢您的选择和信任!

臻和于2014年在北京注册成立,现已在北京和江苏无锡分别设有独立的医学检验所。江苏泰州设有独立的生产工厂。公司以二代测序技术和生物信息学为核心,从事无创肿瘤个体化精准诊疗和伴随诊断。人才团队涵盖临床医学、生物信息学及分子生物学,在精准医疗及高通量测序行业深入多年。公司集研发、生产、医学检验于一体,致力于通过技术创新和合作共享,提供安全、精准、全覆盖的个体化健康指导。

作为肿瘤精准医疗的领导者,公司设定了科学严格的质量控制标准和流程管理体系,并由拥有资深专业背景和丰富临床经验的医学团队分析患者基因变异及可能获益的靶向药物,提供充分的参考证据,从而提高疾病诊治和预防的效益。

肿瘤是一种基因变异导致的疾病。随着研究的不断深入,对肿瘤的治疗也从以往的经验医学和循证医学逐步发展为如今的精准医疗。肿瘤发展的不同阶段涉及不同的基因突变,不同基因突变的排列组合会导致抗肿瘤药物的疗效差异显著。临床研究表明,同种疾病、同一分期、同一病理类型的恶性肿瘤患者,采用相同的治疗方案其疗效如生存期可能存在明显差异。因此,肿瘤基因的检测可以明确基因的突变情况,精确找到治疗的靶点,对同种疾病不同状态和过程进行精确分类,同时评估药物疗效,为患者提供精准的个体化用药方案。

臻和的专业团队愿意同您一起并肩作战,用科学的方法为您保驾护航,祝愿您能早日康复!

臻和科技全体员工致

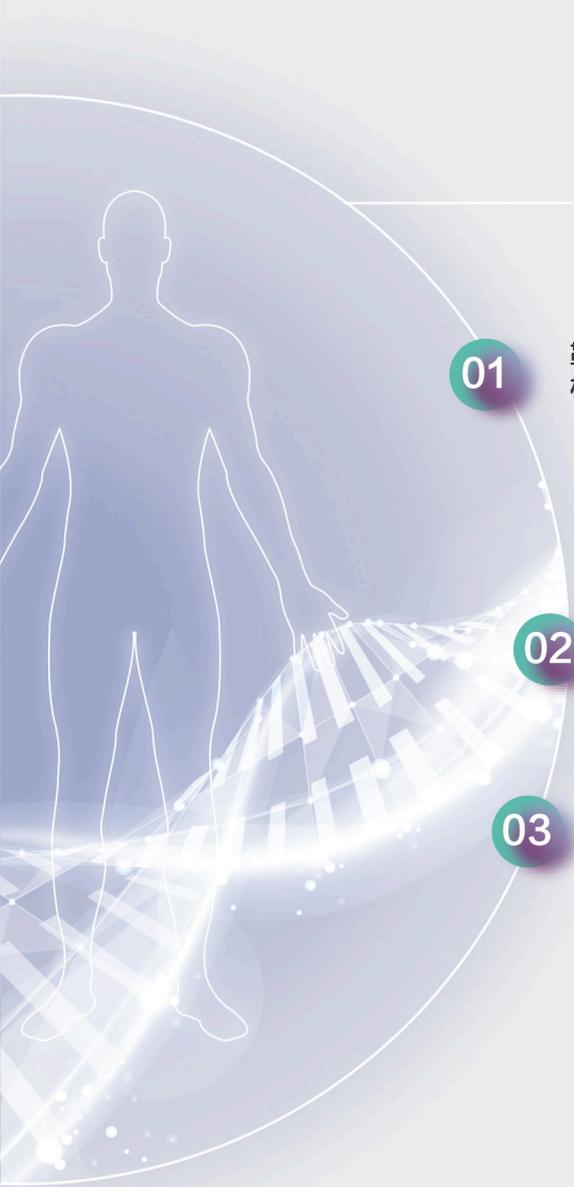
报告撰写人: 于娇

报告审核人: 朱伟





目录 contents



	受检者基本信息	01
01	靶向药相关基因检测结果	基因突变与药物相关总览 02 靶向药选择小结 03 一级变异检测结果 04 二级变异检测结果 04 三级变异检测结果 04
02	化疗药相关基因检测结果	化疗药相关基因变异检测结果 06
03	附件	附件一: 受检者靶向药基因及肿瘤驱动基因变异列表 09 附件二: 样本质控 12 附件三: 靶向药用药依据 14 附件四: 基因注释 23 附件五: 肿瘤相关信息通路 37 附件六: 参考依据来源 38 附件七: 基因列表 43

▶ 受检者基本信息



姓名：梁伯礼

性别：男

受检者编号:

CDR170172303

就诊医院

广州医科大学附属第一医院

采样日期: 2018年08月21日 (胸水)

收样日期: 2018年08月23日 (胸水)

报告日期: 2018年08月31日

送检次数: 1

样本来源部位: NA (胸水)

样本类型

胸水

用药史: 未提供

家族病史: 未提供

临床诊断: 肺腺癌

▶ 基因突变与药物相关总览

检测平台: Illumina

检测方法: 目标基因捕获测序方法

参考基因组: GRCh37/hg19

检测流程概述: 从送检标本中提取基因组DNA或游离DNA, 进行文库制备。通过探针杂交捕获目标区域, 使用Illumina测序仪对富集后的目标区域进行序列测定。使用相关生物信息学软件对测序结果进行分析, 获得样本的变异数据。结合循证医学知识库对变异数据进行临床解读, 出具报告。

✓ 受检者基因突变可能受益的靶向药: 无 对应的基因变异: 无

相关临床试验药

├ 奥拉帕尼+AZD1775 (NCT02576444) 对应基因变异 → TP53 p.E204*

▶ 靶向药选择小结

- 1 受检者胸水DNA中：未检测到EGFR、KRAS、BRAF和ERBB2敏感和耐药突变；未检测到MET基因拷贝数增加及敏感/耐药突变；未检测到ALK、ROS1和RET基因融合及敏感和耐药位点突变。故受检者选择与上述基因变异相关药物时需谨慎。
- 2 “贝伐珠单抗、贝伐珠单抗-awwb、雷莫芦单抗、nintedanib、安罗替尼”可能适用于受检者。
贝伐珠单抗或贝伐珠单抗-awwb+卡铂和紫杉醇治疗不能切除的、局部晚期、复发或转移性非鳞状非小细胞肺癌（**FDA批准**）。雷莫芦单抗+多西他赛治疗以铂类药物为基础的治疗方案失败后的转移性非小细胞肺癌，携带EGFR或ALK突变的患者需接受FDA批准药物治疗后疾病进展才可用雷莫芦单抗（**FDA批准**）。Nintedanib+多西他赛治疗一线化疗失败后的局部晚期、转移性或局部复发性肺腺癌（**EMA批准**）。安罗替尼适用于晚期非小细胞肺癌患者的三线治疗（**CFDA批准**）。请结合受检者临床资料谨慎用药。

一级	变异检测结果	变异及频率：无	证据等级：无
		敏感：无	耐药：无
二级	变异检测结果	变异及频率：无	证据等级：无
		适应症药物：无	跨适应症药物：无
三级	变异检测结果	ARID1A p.V1982I 45.47% (胸水)	
		ASXL1 p.E635Rfs*15 20.7% (胸水)	
		BRCA1 p.A1199V 47.42% (胸水)	
		CEBPA p.G104delG 1.86% (胸水)	
		CHEK2 p.K373E 2.53% (胸水)	
		FGFR4 p.R566H 28.51% (胸水)	
		KDR p.R347H 48.28% (胸水)	
		MSH6 p.F1088Sfs*2 2.28% (胸水)	
		ROS1 p.D1776H 46.98% (胸水)	
		STK11 p.A406S 49.24% (胸水)	
		TET2 p.I1873T 28.84% (胸水)	
		TP53 p.E204* 4.09% (胸水)	
		VHL p.P45L 49.06% (胸水)	

备注:

1、变异等级说明:

一级变异 在治疗，预后或诊断方面具有强临床意义的基因变异为一级变异。一级变异对应A级和B级两种不同等级的证据支持。

变异：
A级证据：该变异被FDA批准或收录进NCCN临床实践指南等专业指南中对某种特定类型的肿瘤可预测治疗响应性或耐药，或对某些类型的肿瘤具有诊断/预后意义。

B级证据：该变异虽未被FDA批准或专业指南收录，但基于较好的研究达成的专家共识或被反复验证的或能被不同研究组所重复的小样本研究，可预测治疗响应性或耐药，或具有诊断/预后意义。

二级变异：在治疗，预后或诊断方面具有潜在临床意义的基因变异为二级变异。二级变异对应C级，D级和E级三种不同等级的证据支持。

C级证据：在此癌种里检出的变异仅被FDA批准或收录进NCCN临床实践指南等专业指南中用于对另一不同癌种预测治疗响应性或耐药，或来自癌症研究性治疗，回顾性研究，II/III期临床试验等某些临床证据。C级证据还包括该变异基于大量小样本研究的部分共识，具有一定的诊断/预后意义。

D级证据：来自I期临床试验或少数病例报告研究。

E级证据：来自临床前研究，细胞/动物实验结果。

三级变异：在治疗，预后或诊断方面临床意义未知或从未在任何癌症中报道过的基因变异为三级变异。此类变异缺乏让人信服的癌症相关性的证据报道，且不应在总体人群或特定亚群数据库，泛癌症或肿瘤特异性变异数据库中有显著的等位基因频率；

2、样本类型描述及展示原则：在变异等级列表中，每个突变后“()”内展示的为检测到该突变的样本类型；一、二级变异存在相关用药证据，展现所有检测到该突变的样本类型；三级变异无明确临床治疗及预后报道，展示发生该突变频率最高的样本类型。

3、基因变异描述：“EGFR p.L858R” EGFR基因上第858号密码子变异，氨基酸由亮氨酸(L)变为精氨酸(R)；

“p.L747_T751delinsQ” EGFR基因上第747到751号密码子发生非移码缺失；“MLH1 p.D394Efs*7” MLH1基因上第394号密码子变异，阅读框移位，并在移码后第7位密码子处终止翻译；“ERBB2 p.C236*” ERBB2基因上第236号密码子变异，氨基酸由半胱氨酸(C)变为终止密码子(*)；

4、基因拷贝数变化描述：n代表基因拷贝数，正常情况下，常染色体基因拷贝数n=2。当n<1.5时，为拷贝数减少；组织样本，当n>3时，为拷贝数增加，其他样本，当n>2.5时，为拷贝数增加。

化疗药相关基因变异检测结果

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
s-1	DPYD	rs67376798	TT	毒副作用较低	尚未查到相关信息	1A
	DPYD	rs3918290	CC	毒副作用较低	尚未查到相关信息	1A
	DPYD	rs55886062	AA	毒副作用较低	尚未查到相关信息	1A
	UMPS	rs1801019	GG	毒副作用较低	尚未查到相关信息	2B

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
多西他赛	ABCC2	rs12762549	GG	毒副作用较高	尚未查到相关信息	3
	SLCO1B3	rs11045585	AA	毒副作用较低	尚未查到相关信息	3

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
吉西他滨	CDA	rs2072671	AA	毒副作用较高	尚未查到相关信息	3
	CDA	rs60369023	GG	毒副作用较低	尚未查到相关信息	3
	NT5C2	rs11598702	TT	药物清除率降低	尚未查到相关信息	2B
	RRM1	rs183484	CA	尚未查到相关信息	疗效较差	3
	RRM1	rs9937	AG	毒副作用较低	疗效较好	3

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
卡铂	MTHFR	rs1801133	GG	尚未查到相关信息	疗效较差	2A

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
卡铂、顺铂	GSTP1	rs1695	AA	毒副作用较高	尚未查到相关信息	2A
	XRCC1	rs25487	CT	毒副作用较低	疗效居中	2B
	ERCC2	rs13181	TT	毒副作用较低	尚未查到相关信息	3
	ERCC2	rs1052555	GG	尚未查到相关信息	疗效较好	3
	ERCC2	rs50872	AG	毒副作用较低	尚未查到相关信息	3
	ERCC1	rs3212986	AC	毒副作用较高	尚未查到相关信息	2B
	ERCC1	rs11615	GA	毒副作用较高	疗效居中	2B

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
培美曲塞	MTHFR	rs1801133	GG	尚未查到相关信息	疗效较好	3
	DHFR	rs442767	TT	毒副作用较低	尚未查到相关信息	3
	TYMS	rs151264360	TTAAAG/ del	尚未查到相关信息	疗效较好	3

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
顺铂	XPC	rs2228001	GT	毒副作用较高	尚未查到相关信息	1B

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
伊立替康	UGT1A1	rs4148323	GG	毒副作用较低	尚未查到相关信息	2A
	UGT1A1	rs4148323	GG	毒副作用较低	疗效较好	3
	SEMA3C	rs7779029	TT	毒副作用较低	尚未查到相关信息	2B
	C8ORF34	rs1517114	GG	毒副作用较低	尚未查到相关信息	2B
	UGT1A1	rs8175347	(TA) ₆ /(TA) ₆	毒副作用较低	尚未查到相关信息	2A

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
依托泊苷	SLIT1	rs2784917	AG	毒副作用较低	尚未查到相关信息	4
	DYNC2H1	rs716274	AA	尚未查到相关信息	疗效较好	2B

药物	基因	位点	检测结果	毒副作用	有效性	证据等级
紫杉醇	CYP2C8	rs11572080	CC	毒副作用较低	尚未查到相关信息	3

备注:

1. 证据等级：来源于PharmGKB网站<http://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>；

1A：纳入疾病诊疗指南的或经重大卫生系统认可的结论；

1B：多项有统计学显著性差异的研究；

2A：多项得到重复的研究，故药效关系很有可能是有意义的；

2B：多项得到重复的研究，但某些研究可能无显著性统计学差异或样本数量少。

3：仅基于1项有显著差异的研究（未得到重复）或缺乏明显药效关联性的多项研究；

附件

附件一: 受检者靶向药基因及肿瘤驱动基因变异列表

基因	转录本号	染色体	突变起始位置	外显子	核苷酸变化 氨基酸变化	SIFT	PP2	CLINSIG	基因变异频率	
									胸水	
AKT1	检测区未见非同义单核苷酸变异									
ALK	检测区未见非同义单核苷酸变异									
ARID1A	NM_006015	1	27106333	20	c.5944G>A p.V1982I	T	B	-	45.47%	
ASXL1	NM_015338	20	31022415	12	c.1900_1922del23 p.E635Rfs*15	-	-	-	20.7%	
BRAF	检测区未见非同义单核苷酸变异									
BRCA1	NM_007294	17	41243952	10	c.3596C>T p.A1199V	D	B	Uncertain_significance	47.42%	
CD274	检测区未见非同义单核苷酸变异									
CDH1	检测区未见非同义单核苷酸变异									
CDKN2A	检测区未见非同义单核苷酸变异									
CEBPA	NM_004364	19	33793024	1	c.311_313delGCG p.G104delG	-	-	-	1.86%	
CHEK2	NM_007194	22	29091840	11	c.1116_1117delinsTG p.K373E	-	-	-	2.53%	
CSF1R	检测区未见非同义单核苷酸变异									
CTNNB1	检测区未见非同义单核苷酸变异									
DDR2	检测区未见非同义单核苷酸变异									
EGFR	检测区未见非同义单核苷酸变异									
ERBB2	检测区未见非同义单核苷酸变异									

基因	转录本号	染色体	突变起始位置	外显子	核苷酸变化 氨基酸变化	SIFT	PP2	CLINSIG	基因变异频率
									胸水
FGFR1	检测区未见非同义单核苷酸变异								
FGFR2	检测区未见非同义单核苷酸变异								
FGFR3	检测区未见非同义单核苷酸变异								
FGFR4	NM_213647	5	176522600	13	c.1697G>A p.R566H	D	D	-	28.51%
FLT1	检测区未见非同义单核苷酸变异								
FLT3	检测区未见非同义单核苷酸变异								
FLT4	检测区未见非同义单核苷酸变异								
IGF1R	检测区未见非同义单核苷酸变异								
KDR	NM_002253	4	55976872	8	c.1040G>A p.R347H	T	B	-	48.28%
KIT	检测区未见非同义单核苷酸变异								
KRAS	检测区未见非同义单核苷酸变异								
MAP2K1	检测区未见非同义单核苷酸变异								
MET	检测区未见非同义单核苷酸变异								
MLH1	检测区未见非同义单核苷酸变异								
MSH2	检测区未见非同义单核苷酸变异								
MSH6	NM_000179	2	48030647	5	c.3261delC p.F1088Sfs*2	-	-	Pathogenic	2.28%
MTOR	检测区未见非同义单核苷酸变异								
NF1	检测区未见非同义单核苷酸变异								
NF2	检测区未见非同义单核苷酸变异								

基因	转录本号	染色体	突变起始位置	外显子	核苷酸变化 氨基酸变化	SIFT	PP2	CLINSIG	基因变异频率
									胸水
NRAS	检测区未见非同义单核苷酸变异								
NTRK1	检测区未见非同义单核苷酸变异								
PDGFRA	检测区未见非同义单核苷酸变异								
PIK3CA	检测区未见非同义单核苷酸变异								
PMS2	检测区未见非同义单核苷酸变异								
PTEN	检测区未见非同义单核苷酸变异								
RB1	检测区未见非同义单核苷酸变异								
RET	检测区未见非同义单核苷酸变异								
RICTOR	检测区未见非同义单核苷酸变异								
ROS1	NM_002944	6	117650532	32	c.5326G>C p.D1776H	D	D	-	46.98%
STK11	NM_000455	19	1226560	9	c.1216G>T p.A406S	T	B	-	49.24%
TET2	NM_001127208	4	106197285	11	c.5618T>C p.I1873T	D	D	-	28.84%
TP53	NM_000546	17	7578239	6	c.610G>T p.E204*	T	-	-	4.09%
VHL	NM_000551	3	10183665	1	c.134C>T p.P45L	D	B	-	49.06%

备注:

- 01、 SIFT: SIFT软件对错义突变进化保守性的分析结果。D=Deleterious (有害), T=Tolerated (无害)。
- 02、 PP2: PolyPhen2软件预测错义突变对蛋白质结构、功能和进化保守性的影响。D=Probably damaging (很可能有害), P=Possibly damaging (可能有害); B=Benign (良性)。
- 03、 CIINSIG: ClinVar数据库中Clinical significance的简写, 代表“临床意义”。常见的分类有 Pathogenic (致病), Likely_pathogenic (可能致病), Uncertain_significance (意义未明), Likely_benign (可能良性), Benign (良性), Drug_response (药物反应相关), Not_provided (未提供)。
- 04、 “-”: 未检测到变异, 或者没有结果。

附件二: 样本质控

胸水				
质量参数	样本外观评估	样本外观评估		正常
质量参数	DNA质量评估	提取总量 (ng)	数值: 2830	质控标准: ≥ 5
		文库总量 (ng)	数值: 380.28	质控标准: ≥ 100
质量参数	测序质量评估	平均测序深度	数值: 6543	质控标准: ≥ 900
		中位测序深度	数值: 6653	质控标准: ≥ 900
		序列回帖比率	数值: 100%	质控标准: $\geq 95\%$
质量参数	参考样本质量评估	阳性参考品	数值: 合格	质控标准: =合格
		阴性参考品	数值: 合格	质控标准: =合格
		空白参考品	数值: 合格	质控标准: =合格
总体质量评估: 通过				

备注:

- 01、样本外观评估: 包装是否完整、送达温度是否符合要求、体液或者血液类样本是否有漏液、颜色是否正常、标本是否有破损。
- 02、DNA提取总量: 送检样本提取的DNA总量。
- 03、文库总量: 将原始DNA加接头后经扩增纯化得到的中间产物的总量。
- 04、降解程度: 通过对 DNA 片段降解程度进行评估。A-D 表示片段降解程度依次升高。若样本无需降解程度评估, 则跳过此项。
- 05、肿瘤细胞占比评估: HE染色评估送检样本中肿瘤细胞所占的比例。如样本无需肿瘤细胞占比评估, 则跳过此项。
- 06、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和中位次数。
- 07、序列回帖比率: 成功比对回到参考基因组的序列数目占比。

- 08、**阳性参考品**：在已知位点发生了突变的标准参照品，在同一实验体系中进行检测，预期这些位点都能检出为阳性结果，符合预期则代表该实验体系质控达标。
- 09、**阴性参考品**：在已知位点均未发生突变的标准参照品，在同一实验体系中进行检测，预期这些位点都应该检出为阴性结果，符合预期则代表该实验体系质控达标。
- 10、**空白参考品**：使用H₂O作为标准参照品，在同一实验体系中进行检测，预期这些位点都应该检出为阴性结果，符合预期则代表该实验体系质控达标。
- 11、**总体质量评估**：结合以上参数进行综合评估，采取短板效应，分为合格及不合格两个等级。不合格样本结果可能会影响此次检测的准确性和敏感性。
- 12、**N/A**：暂无质控标准，只做为整体质控中的参考项。
- 13、**脑脊液**：目前由于其特殊性，各项指标暂不设阈值。

附件三: 靶向药用药依据

适应症靶向药	适用范围	临床依据 (参考文献)
克唑替尼 (crizotinib)	ALK基因重排的转移性非小细胞肺癌; ROS1基因重排的转移性非小细胞肺癌。	FDA批准文件 (1)
	ALK基因L1196M、C1156Y、L1152R、F1174、G1202R、S1206Y、G1269A、1151Tins、I1171、F1245C、E1210K、V1180L突变患者对克唑替尼耐药。	病例报告 (2-9)
	ALK基因L1198F突变的非小细胞肺癌患者对克唑替尼敏感。	病例报告 (10)
	ALK基因扩增的非小细胞肺癌患者对克唑替尼耐药。	病例报告 (9)
	ROS1基因L2026M、G2032R、S1986Y、S1986F突变患者对克唑替尼耐药。	病例报告 (11-14)
	含有KRAS Exon2基因G13D、Q61H突变的ALK基因重排型非小细胞肺癌对克唑替尼耐药。	病例报告 (15)
	高水平MET基因扩增或外显子14跳跃突变的非小细胞肺癌对克唑替尼敏感。	NCCN指南 (16)
	非小细胞肺癌患者对克唑替尼的反应随着MET基因扩增增多而增强。	临床试验结果 (17)
	同时携带MET扩增和EGFR激活突变的非小细胞肺癌患者可以从克唑替尼联合厄洛替尼的治疗中获益。	病例报告 (18)
	MET基因D1228N/H、Y1230H突变的非小细胞肺癌患者对克唑替尼耐药。	病例报告 (19-20)
色瑞替尼 (ceritinib)	ALK基因重排的转移性非小细胞肺癌。	FDA批准文件 (21)
	可作为ROS1基因重排的非小细胞肺癌患者一线的治疗选择。	NCCN指南 (16)
	ALK基因G1202R、F1174、G1123S、L1152R突变患者对色瑞替尼耐药。	病例报告 (6, 9, 22-23)

适应症靶向药	适用范围	临床依据 (参考文献)
	一项随机、开放、III期临床试验显示, 色瑞替尼一线治疗ALK基因重排的晚期非小细胞肺癌患者, 与铂类为基础的化疗相比, 显著延长PFS。	临床试验结果 (24)
艾乐替尼 (alectinib)	ALK基因重排的转移性非小细胞肺癌。	FDA批准文件 (25)
	ALK基因I1171、G1202R突变患者对艾乐替尼耐药。	病例报告 (3, 5-7, 9, 26)
brigatinib	接受克唑替尼治疗进展或不耐受的, ALK阳性的转移性非小细胞肺癌。	FDA批准文件 (27)
厄洛替尼 (erlotinib)	EGFR基因19号外显子缺失、L858R突变型转移的非小细胞肺癌的一线治疗、维持治疗或至少接受一种化疗方案治疗进展后二线或更多线治疗; 联合吉西他滨用于局部晚期、不可切除或转移的胰腺癌患者的一线治疗。	FDA批准文件 (28)
	EGFR基因L861Q、G719X、G719、S768I突变对厄洛替尼反应敏感。	NCCN指南 (16)
	EGFR基因19外显子插入突变并接受EGFR-TKI治疗的NSCLC患者(n=18)的治疗响应率为56%, 疾病进展的中位时间为10.4个月。	回顾性临床研究 (29-30)
	EGFR基因T790M突变患者对厄洛替尼耐药。	NCCN指南 (16)
	BRAF基因G469A突变患者对厄洛替尼耐药。	病例报告 (31)
	KRAS基因第12、13、61号密码子发生突变对厄洛替尼的响应性低。	NCCN指南 (16)
	携带EGFR第20号外显子插入突变的非小细胞肺癌患者对厄洛替尼耐药。	NCCN指南 (16)
	MET基因扩增对厄洛替尼耐药。	NCCN指南 (16)
	携带EGFR第20号外显子插入突变 (A763_Y764insFQEA) 非小细胞肺癌患者对厄洛替尼敏感。	病例报告 (32)
	携带EGFR D761Y、L747S、T854A的非小细胞肺癌患者对厄洛替尼耐药。	临床研究 (33-36)

适应症靶向药	适用范围	临床依据 (参考文献)
	携带EGFR L747P、V769M或A871E突变的患者对EGFR TKI耐药。	临床研究 (37)
	病例报告结果显示,一例携带EGFR基因C797S和T790M反式突变的肺腺癌患者,可能从一代和三代EGFR-TKI药物(厄洛替尼和奥希替尼)的联合治疗中获益。	病例报告 (38)
阿法替尼 (afatinib)	EGFR基因19号外显子缺失、L858R突变型发生转移的非小细胞肺癌患者的一线治疗;治疗经铂类为基础化疗方案治疗后进展的发生转移的鳞状非小细胞肺癌。	FDA批准文件 (39)
	EGFR基因L861Q、G719X、G719、S768I突变对阿法替尼反应敏感。	NCCN指南 (16)
	EGFR基因19外显子插入突变并接受EGFR-TKI治疗的NSCLC患者(n=18)的治疗响应率为56%,疾病进展的中位时间为10.4个月。	回顾性临床研究 (29-30)
	EGFR基因T790M突变患者对阿法替尼耐药。	NCCN指南 (16)
	MET基因扩增对阿法替尼耐药。	NCCN指南 (16)
	KRAS基因第12、13、61号密码子发生突变对阿法替尼的响应性低。	NCCN指南 (16)
	携带EGFR第20号外显子插入突变的非小细胞肺癌患者对EGFR TKI耐药。	NCCN指南 (16)
	携带ERBB2基因20号外显子插入突变的肺腺癌患者,基于曲妥珠单抗治疗的疾病控制率达93% (n=15),阿法替尼治疗的疾病控制率达100% (n=3)。	NCCN指南 (16)
吉非替尼 (gefitinib)	EGFR基因19号外显子缺失、L858R突变型非小细胞肺癌的一线治疗。	FDA批准文件 (40)
	EGFR基因L861Q、G719X、G719、S768I突变对吉非替尼反应敏感。	NCCN指南 (16)
	EGFR基因19外显子插入突变并接受EGFR-TKI治疗的NSCLC患者(n=18)的治疗响应率为56%,疾病进展的中位时间为10.4个月。	回顾性临床研究 (29-30)

适应症靶向药	适用范围	临床依据（参考文献）
	EGFR基因T790M突变患者对吉非替尼耐药。	NCCN指南（16）
	携带EGFR第20号外显子插入突变的非小细胞肺癌患者对EGFR TKI耐药。	NCCN指南（16）
	携带EGFR D761Y、L747S、T854A的非小细胞肺癌患者对EGFR TKI耐药。	临床研究（33-36）
	MET基因扩增对吉非替尼耐药。	NCCN指南（16）
	KRAS基因第12、13、61号密码子发生突变对吉非替尼的响应性低。	NCCN指南（16）
	携带EGFR L747P、V769M或A871E突变的患者对EGFR TKI耐药。	临床研究（37）
	病例报告结果显示，一例携带EGFR基因C797S和T790M反式突变的非小细胞肺癌患者，可能从吉非替尼联合奥希替尼治疗中获益。	病例报告（41）
埃克替尼（icotinib）	单药适用于治疗EGFR基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗；单药可试用于治疗既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，既往化疗主要是指以铂类为基础的联合化疗。不推荐其用于EGFR野生型非小细胞肺癌患者。	国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准（国药准字H20110061）
奥希替尼（osimertinib）	EGFR基因19号外显子缺失或21号外显子L858R突变的转移性非小细胞肺癌的一线治疗；疾病进展或者经过EGFR TKI治疗后的EGFR基因T790M突变的转移性的非小细胞肺癌。	FDA批准文件（42）
	可作为在一线化疗前发现EGFR突变阳性的非小细胞肺癌患者的治疗选择；可作为在一线化疗时发现EGFR突变阳性，完成或中断原计划的化疗包括维持治疗后的非小细胞肺癌患者的治疗选择。	NCCN指南（16）
	携带EGFR基因C797S突变的非小细胞肺癌患者会对奥希替尼耐药。	病例报告（43-44）
	一例携带EGFR基因G796D突变的非小细胞肺癌患者会对奥希替尼耐药。	病例报告（45）

适应症靶向药	适用范围	临床依据（参考文献）
	<p>两例携带EGFR基因G724S突变的肺腺癌患者对奥希替尼耐药。</p>	<p>病例报告（46）</p>
	<p>病例报告结果显示，一例携带EGFR基因C797S和T790M反式突变的非小细胞肺癌患者，可能从吉非替尼联合奥希替尼治疗中获益。</p>	<p>病例报告（41）</p>
	<p>病例报告结果显示，一例携带EGFR基因C797S和T790M反式突变的肺腺癌患者，可能从一代和三代EGFR-TKI药物（厄洛替尼和奥希替尼）的联合治疗中获益。</p>	<p>病例报告（38）</p>
	<p>MET基因扩增对奥希替尼耐药。</p>	<p>NCCN指南（16）</p>
	<p>KRAS基因第12、13、61号密码子发生突变对奥希替尼的响应性低。</p>	<p>NCCN指南（16）</p>
<p>达拉非尼（dabrafenib）</p>	<p>单药治疗携带BRAF V600E突变的不可切除或转移性黑色素瘤。联合曲美替尼治疗携带BRAF V600E或V600K突变的不可切除或转移性黑色素瘤；联合曲美替尼用于携带BRAF V600E或V600K阳性黑色素瘤患者术后辅助治疗；联合曲美替尼适用于治疗BRAF基因p.V600E突变的转移性非小细胞肺癌。联合曲美替尼用于无其他局部治疗方案选择的晚期或转移性、BRAF V600E突变阳性的甲状腺未分化癌（ATC）。达拉非尼不适用于BRAF野生型的黑色素瘤、非小细胞肺癌和甲状腺未分化癌。</p>	<p>FDA批准文件（47）</p>
	<p>携带BRAF V600E突变的非小细胞肺癌患者对达拉非尼+曲美替尼不耐受，可选择达拉非尼、维罗非尼单药进行治疗。</p>	<p>NCCN指南（16）</p>
<p>尼达尼布（nintedanib）</p>	<p>酪氨酸激酶抑制剂，阻断VEGF、FGF、PDGF受体。联合多西他赛治疗一线化疗失败后的局部晚期、转移性或局部复发性肺腺癌。</p>	<p>欧盟医药管理局（EMA）批准文件（48）</p>
<p>派姆单抗（pembrolizumab）</p>	<p>用于治疗无法切除的或转移性的黑色素瘤。单药用于治疗PD-L1高表达（TPS≥50%），EGFR、ALK野生型发生转移的非小细胞肺癌一线治疗；单药也可用于在以铂类药物为基础的化疗方案治疗中或治疗后进展的PD-L1表达（TPS≥1%）的非小细胞肺癌，携带EGFR、ALK突变的患者需先接受FDA批准的相应药物治疗进展后，方可使用pembrolizumab进行治疗；联合培美曲塞和卡铂用于非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。用于铂类持续治疗中或治疗后疾病发生进展的复发或转移性的头颈部鳞癌。用于成年或儿童经过三线</p>	<p>FDA批准文件（49）</p>

适应症靶向药	适用范围	临床依据（参考文献）
	<p>或三线以上的治疗发生恶化的难治的经典型霍奇金淋巴瘤。用于无法承受顺铂持续治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌；用于铂类持续治疗发生进展的或在新辅助治疗或辅助治疗12个月内铂类持续治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌。当患者存在高度的微卫星不稳定性或错配基因缺陷的前提下：可用于治疗无法切除的或转移性的前期经过治疗后进展，且没有更优的治疗选择方案的实体瘤；可用于治疗无法切除的或转移性的前期经过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的结直肠癌；用于在二线或二线以上（包括氟尿嘧啶为基础的和含铂的化疗及HER2/neu靶向治疗）治疗中或治疗后进展的复发性局部晚期或转移性胃癌/胃食管结合部腺癌，且肿瘤表达PD-L1的患者（CPS≥1）。</p>	
	<p>临床试验结果表明EGFR野生型非小细胞肺癌患者给予pembrolizumab药物治疗较EGFR突变型组患者总生存期延长。</p>	<p>临床试验结果（50-51）</p>
	<p>临床试验结果显示，KRAS第2-3号外显子及TP53第2-11号外显子同时发生突变的肺腺癌患者可能从pembrolizumab治疗中获益。</p>	<p>临床试验结果（52）</p>
<p>纳武单抗（nivolumab）</p>	<p>单药治疗BRAF V600 野生型的不可切除的或转移性黑色素瘤；作为单药治疗BRAF V600 突变的不可切除的或转移性黑色素瘤；联合伊匹单抗（Ipilimumab）治疗不可切除的或转移性黑色素瘤；治疗以铂类药物为基础的化疗中或化疗后发生疾病进展的转移性非小细胞肺癌；携带EGFR或ALK基因变异的患者需接受FDA批准药物治疗后疾病发生进展才可用nivolumab；治疗接受过抗血管新生药物治疗的晚期肾细胞癌患者；用于治疗接受过自体造血干细胞移植和移植后用brentuximab vedotin治疗出现复发或疾病进展的霍奇金淋巴瘤患者；以铂类药物为基础的化疗中或化疗后发生疾病进展的复发或转移性头颈鳞状细胞癌；用于治疗含铂类化疗期间或治疗后出现疾病进展，或者新辅助治疗或含铂类化疗辅助治疗12个月内出现疾病进展的局部晚期或转移性膀胱尿路上皮癌患者。nivolumab用于氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康治疗后疾病进展的高微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）成人或儿童（≥12岁）转移性结直肠癌（mCRC）患者；用于既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌（HCC）患者。</p>	<p>FDA批准文件（53）</p>
	<p>临床试验结果表明EGFR野生型，KRAS突变非小细胞肺癌患者可从nivolumab治疗中获益，较对照组患者总生存期及无进展生存期延长。</p>	<p>临床试验结果（51，54）</p>
	<p>临床试验结果显示，KRAS第2-3号外显子及TP53第2-11</p>	<p>临床试验结果（52）</p>

适应症靶向药	适用范围	临床依据（参考文献）
	号外显子同时发生突变的肺腺癌患者可能从nivolumab治疗中获益。	
阿特珠单抗（atezolizumab）	用于不适合含顺铂化疗方案治疗，或者新辅助治疗或含铂类化疗辅助治疗12个月内出现疾病进展的局部晚期或转移性膀胱尿路上皮癌患者；用于治疗含铂类化疗期间或治疗后出现疾病进展的转移性非小细胞肺癌；携带EGFR或ALK基因变异的患者需接受FDA批准药物治疗后疾病发生进展才可用atezolizumab。	FDA批准文件（55）
贝伐珠单抗（bevacizumab）	联合5-氟尿嘧啶为基础的化疗用于转移性结直肠癌的一线或二线治疗；联合氟嘧啶-伊立替康或者氟嘧啶-奥沙利铂为基础的化疗用于含贝伐珠单抗方案一线治疗后疾病进展的转移性结直肠癌的二线治疗；不适用于结肠癌的辅助治疗；联合卡铂和紫杉醇治疗不能切除的、局部晚期、复发或转移性非鳞状非小细胞肺癌；用于复发性成人胶质母细胞瘤的治疗；联合干扰素α治疗转移性肾细胞癌；联合紫杉醇+顺铂或紫杉醇+拓扑替康用于治疗顽固性、复发的、转移的宫颈癌；联合紫杉醇、聚乙二醇脂质体阿霉素或托泊替康用于铂类耐药的不超过两次化疗方案的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌；联合卡铂和紫杉醇或卡铂和吉西他滨用于贝伐珠单抗单药治疗后对铂类敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。	FDA批准（56）
贝伐珠单抗-awwb (bevacizumab-awwb)	联合5-氟尿嘧啶为基础的化疗用于转移性结直肠癌的一线或二线治疗；联合氟嘧啶-伊立替康或者氟嘧啶-奥沙利铂为基础的化疗用于含贝伐珠单抗产品的方案一线治疗后疾病进展的转移性结直肠癌的二线治疗；不适用于结肠癌的辅助治疗；联合卡铂和紫杉醇治疗不能切除的、局部晚期、复发或转移性非鳞状非小细胞细胞肺癌；单药用于之前经过治疗后疾病进展的成人胶质母细胞瘤的治疗；联合干扰素α治疗转移性肾细胞癌；联合紫杉醇+顺铂或紫杉醇+拓扑替康用于治疗顽固性、复发的、转移的宫颈癌。	FDA批准文件（57）
雷莫芦单抗（ramucirumab）	单药或联合紫杉醇治疗含氟嘧啶或铂类药物治疗方案失败后的晚期胃或胃食管结合部腺癌；联合FOLFIRI化疗方案（伊立替康、5-氟尿嘧啶、亚叶酸）用于奥沙利铂、氟尿嘧啶、贝伐珠单抗治疗后进展的转移性结直肠；联合多西他赛用于以铂类药物为基础的化疗中或治疗后发生进展的转移性非小细胞肺癌，携带EGFR或ALK突变的患者需接受FDA批准药物治疗后疾病进展才可用雷莫芦单抗。	FDA批准文件（58）
necitumumab	necitumumab联合吉西他滨、顺铂一线治疗转移性肺鳞癌。	FDA批准文件（59）

适应症靶向药	适用范围	临床依据 (参考文献)
安罗替尼 (anlotinib)	适用于晚期非小细胞肺癌患者的三线治疗。	国家食品药品监督管理局 (CFDA) 批准 (国药准字H20180002、H20180003和H20180004)
跨适应症靶向药	适用范围	临床依据 (参考文献)
durvalumab	可作为根治性化疗后的非小细胞肺癌患者的治疗选择; 可作为不可切除的III期非小细胞肺癌, PS 0-1, 及2个周期及以上的根治性化疗后无疾病进展患者的巩固治疗。	NCCN指南 (16)
达沙替尼 (dasatinib)	用于新诊断的慢性期费城染色体阳性 (ph+) 的成人慢性髓细胞样白血病 (CML) 的治疗; 对包括伊马替尼在内的治疗不耐受或耐药的ph+的处于慢性期、加速期或是髓样/淋巴细胞急变期的成人CML的治疗; 对治疗不耐受的ph+的成人急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的治疗。	FDA批准文件 (60)
	一例BRAF基因Y472C突变的非小细胞肺癌患者对达沙替尼反应敏感。	病例报告 (61)
T-DM1 (Ado-trastuzumabemtansine)	单药治疗ERBB2阳性, 接受过曲妥珠单抗或紫杉烷治疗的转移性乳腺癌患者。另外患者需接受过针对发生转移的乳腺癌的治疗或在辅助治疗期间或辅助治疗后6个月内复发。	FDA批准文件 (62)
	ERBB2基因第20号外显子区域插入突变、ERBB2基因V659E、S310F突变的非小细胞肺癌患者对T-DM1反应敏感。	NCCN指南 (16)
曲妥珠单抗 (trastuzumab)	用于治疗ERBB2过表达的乳腺癌; 用于治疗ERBB2过表达的转移性胃或胃食管交界处腺癌。	FDA批准文件 (63)
	携带ERBB2基因20号外显子插入突变的肺腺癌患者, 基于曲妥珠单抗治疗的疾病控制率达93% (n=15), 阿法替尼治疗的疾病控制率达100% (n=3)。	回顾性临床研究 (64)
维罗非尼 (Vemurafenib)	用于治疗BRAF V600E突变型的不可切除的或转移性黑色素瘤。不可用于治疗BRAF野生型的黑色素瘤。	FDA批准文件 (65)
	携带BRAF V600E突变的非小细胞肺癌患者可以从维罗非尼的治疗中获益。	NCCN指南 (16)

跨适应症靶向药	适用范围	临床依据（参考文献）
凡德他尼（vandetanib）	用于治疗不可切除的、局部进展的或转移性甲状腺髓样癌患者。	FDA批准文件（66）
	携带RET基因重排的非小细胞肺癌患者可以从凡德他尼的治疗中获益。	NCCN指南（16）
卡博替尼（cabozantinib）	作为激酶抑制剂用于晚期肾细胞癌患者；用于治疗侵袭性、转移性甲状腺髓样癌。	FDA批准文件（67-68）
	携带RET基因重排的非小细胞肺癌患者可以从卡博替尼的治疗中获益。	NCCN指南（16）
索拉非尼（sorafenib）	用于治疗进展期肾细胞癌。用于治疗不可切除性肝癌。用于治疗放射性碘治疗后复发或转移的甲状腺分化癌。	FDA批准文件（69）
	一例携带ARAF S214C突变的肺腺癌患者对索拉非尼敏感，病情几乎完全缓解，影像学上肿瘤消退持续5年。	病例报告（70）

备注：参考文献见附件六

附件四: 基因注释

AKT1

RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶由人体AKT1基因编码, 属丝氨酸/苏氨酸激酶中含SH2结构域的AKT亚家族。通常被称为PKB或Akt/PKB。Akt在调节细胞存活、胰岛素途径、血管生成、肿瘤形成中发挥重要功能, 它是PI3K信号途径的下游调节因子, 这使得Akt在细胞膜上聚集。Akt级联反应被酪氨酸激酶受体、整合素、B细胞和T细胞受体、细胞因子受体、G蛋白偶联受体和其他刺激因素激活, 诱导PI3K催化生成PIP3。体细胞Akt突变已经在人类乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌中有所报道。在胃癌中, 有研究显示Akt发生扩增。Akt信号途径在许多癌症的肿瘤形成和进展中起着重要作用, 包括恶性神经胶质瘤。

ALK

ALK也称为ALK酪氨酸激酶受体或CD246(分化抗原246), 在人体内由ALK基因编码的酶。ALK在大脑的发育过程中起到重要作用, 在神经系统中的特定神经元上发挥重要的作用。ALK是一种新的受体酪氨酸激酶, 它具有跨膜区域和胞外域。这些序列在转换NPM-ALK基因的产物中并未发现。ALK基因序列与LTK(白血球酪氨酸激酶)基因序列表现出高度的相似性。ALK基因可以以三种形式产生致癌性: 与其他基因形成融合基因; 拷贝数增加; DNA编码区发生基因突变。Xalkori(克唑替尼)、色瑞替尼是FDA批准的靶向药物, 用于治疗ALK基因发生重排的转移性非小细胞肺癌患者。

APC

APC, 也称为DP2.5, 由人类APC基因编码的蛋白。APC是负调控蛋白, 调节beta-catenin的浓度以及其与E-cadherin(与细胞黏着有关)的相互作用。APC基因突变可能会导致结直肠癌。APC基因为肿瘤抑制基因, 它可阻止细胞的失控生长, 从而阻止细胞癌变。APC蛋白在许多决定细胞是否转变为肿瘤的过程中起到了重要的作用。APC基因突变时常发生在癌症早期, 例如结肠癌。APC家族性腺瘤性息肉病患者常携带胚系突变。95%的突变为无意义突变或移码突变, 导致了过早地转录终止。33%的突变发生在第1061-1309号氨基酸。在体细胞突变中, 60%以上的突变发生在突变簇区域(1286-1513), 导致了除了一个AA重复以外的所有轴蛋白结合位点的丢失。APC基因突变也会导致beta-catenin的丢失, 改变细胞迁移以及染色体不稳定性。

AR

雄激素受体基因(AR)编码一种核受体, 该受体有3个主要功能域:N末端、DNA结合域和雄激素结合域。该蛋白作为激素激活转录因子, 结合激素配体后与辅助蛋白分离, 转运进入细胞核, 生成二聚体, 然后刺激雄激素应答基因的转录。雄激素受体的主要功能是作为调控基因表达的DNA结合转录因子, 同时雄激素调节基因对雄性表现型的发育和维持至关重要。研究表明, AR的变异与前列腺癌的发生发展有关, 去势抵抗性前列腺癌(CRPC)患者中, AR扩增的频率为30%, AR突变的频率为1-30%。

ARID1A

ARID1A 由人类 ARID1A 基因编码，是SWI/SNF家族的成员，其成员有解旋酶和ATP活性酶，被认为通过改变基因周围的染色质结构来调控某些基因的转录。ARID1A是大型的ATP依赖的染色质重塑复合体SNF/SWI的一部分，它是转录激活正常情况下被染色质抑制的基因的必要条件。ARID1A的突变经常发生在激素相关的肿瘤中，如乳腺癌和卵巢癌。在胃癌、卵巢透明细胞癌和胰腺癌中发现了这个基因的突变。ARID1A具有肿瘤抑制基因的功能，能保持基因组完整性，控制细胞分裂，调节细胞周期，促进细胞凋亡。ARID1A基因发生体细胞突变导致ARID1A活性消失，这同其他后生机制一起促进肿瘤发生。ARID1A的表达缺失缩短癌症患者的生存时间，缩短肿瘤复发的周期。

ATM

ATM是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，被断裂的DNA双链招募并激活。ATM磷酸化一些活化DNA损伤检查点的关键蛋白，导致细胞周期停滞，DNA修复或细胞凋亡。受其调控的还有一些肿瘤抑制因子，包括P53, CHK2, BRCA1, NBS1和H2AX。ATM是一种DNA修复基因，DNA损伤似乎是癌症发生的主要诱因(24)，并且DNA修复缺陷可能诱导形成多种癌症(25)。在多种癌症中，ATM的启动子区域出现高度甲基化，如脑肿瘤(26)、乳腺癌(27, 28)、非小细胞肺癌(29)、头颈部肿瘤(30)。当DNA双链发生断裂时，ATM的激酶活性迅速增加(31, 32)。ATM涉及DNA修复、细胞凋亡、G1 / S期、S检查点和G2 / M检查点、基因调控、翻译起始和端粒维持(33)。因此，ATM缺陷会对某些类型的DNA损伤修复机制造成严重影响，不正确的DNA修复引发癌症。一些种类的白血病和淋巴瘤包括套细胞淋巴瘤，T细胞性急性淋巴瘤母细胞白血病（T-ALL），非典型的B细胞慢性淋巴细胞性白血病，和T幼稚淋巴细胞白血病（T-PLL）与ATM缺陷有关(34)。

BRAF

BRAF是生长信号转导蛋白激酶RAF激酶家族的成员。BRAF蛋白在调控MAP激酶/ERK信号通路中起到重要作用，对细胞分裂、分化、分泌起到影响。BRAF基因突变可以在两方面导致疾病。其一，突变可以被遗传，从而引起先天缺陷；其二，突变可以作为致癌因子后天出现并导致癌症。BRAF基因突变在许多癌症中被发现，包括非霍奇金淋巴瘤、结直肠癌、恶性黑色素瘤、甲状腺乳头状癌、非小细胞肺癌以及胰腺癌。BRAF V600E是对蛋白酶体抑制剂敏感性的决定因素。在BRAF突变的结直肠癌细胞中，被PLX4720阻断的BRAF V600E恢复了对卡菲替尼的敏感性，因此，蛋白酶体抑制剂的易损性取决于BRAF通路的稳固。对于BRAF V600E突变的结直肠肿瘤，蛋白酶体抑制剂可能成为一个有价值的靶向策略。BRAF基因也被发现存在其它突变：R461I, I462S, G463E, G463V, G465A, G465E, G465V, G468A, G468E, N580S, E585K, D593V, F594L, G595R, L596V, T598I, V599D, V599E, V599K, V599R, V600K, A727V等。大部分突变集中在两个区域：N裂片及激活区域的甘氨酸富集的P环、侧翼区。BRAF突变导致了激活区域从失活状态转为激活状态。大部分BRAF突变刺激BRAF激酶活性趋向MEK。但是一小部分突变通过不同的机制起作用：虽然趋向MEK的活性被减弱，但是他们得到了新的构象，从而激活野生型C-RAF，转向ERK信号通路。

BRCA1

BRCA1是抑癌基因，存在于全部人群中。BRCA1/2正常情况下在乳房及其他组织中表达，协助修复受损的DNA或者在DNA已不能被修复时消灭细胞。当由于BRCA基因突变导致BRCA1或BRCA2受损时，损坏的DNA不能被正确的修复，从而使乳腺癌的患病风险增加。除了乳腺癌外，BRCA1基因突变也会增加患卵巢癌，前列腺癌，以及胰腺癌的风险。此外，输卵管内癌前病变（异型增生）也与BRCA1基因突变有关联。在涉及BRCA1/2的典型信号通路中，任何致病突变都有可能极大程度上增加患白血病、淋巴瘤的风险。至今被鉴定出的所有可以遗传的BRCA1胚系突变提示一个大规模始祖效应的可能性，其中，一个特定突变可以被确定在一个明确定义的群体中具有普遍性，并且理论上能够追溯到一个共同的祖先。带有BRCA1/2致病突变，尤其是带有胚系致病突变的患者可能对奥拉帕尼等PARP抑制剂或含铂化疗有较好的响应性。

BRCA2

BRCA2是人抑癌基因，存在于全部人群。BRCA1/2正常情况下在乳房及其他组织中表达，协助修复受损的DNA或者在DNA无法修复时破坏细胞。当由于BRCA基因突变导致BRCA1或BRCA2功能受损时，损坏的DNA不能被正确的修复，从而导致乳腺癌的患病风险增加。除了乳腺癌外，BRCA2基因突变也会增加患卵巢癌、输卵管癌、前列腺癌、胰腺癌以及恶性黑色素瘤的风险。在一些研究中，相比于其他区域，BRCA2基因中间区域的突变与较高风险的卵巢癌和较低风险的前列腺癌有关。此外，其他类型的癌症也出现在携带BRCA2基因突变的特定家族里。所有至今被报道可以遗传的BRCA2胚系突变暗示了一个大规模奠基者效应的可能性。其中，一个特定突变可以被确定在一个定义明确的群体中具有普遍性，则能够追溯到一个共同的祖先。在冰岛，研究者发现了一个显著的奠基者效应例子：几乎所有的乳腺癌、卵巢癌家族都是由BRCA2(999del5)突变导致的。带有BRCA1/2致病突变，尤其是带有胚系致病突变的患者可能对奥拉帕尼等PARP抑制剂或含铂化疗有较好的响应性。

CCND1

CCND1蛋白在人类中由CCND1基因编码，属于高度保守的周期蛋白家族，该家族成员的显著特征是贯穿细胞周期，其丰度周期性地急剧改变。CCND1与CDK4或CDK6形成复合物并作为它们的调节亚基，在细胞分裂的G1到S期转变中发挥重要功能。研究表明CCND1与抑癌蛋白Rb相互作用，且其表达受Rb的正向调控。CCND1的突变、扩增及过表达会改变细胞周期进程，并可能导致肿瘤发生。在B型套细胞淋巴瘤中，CCND1基因位点周围常出现染色体易位。在套细胞淋巴瘤中，CCND1、IgH基因启动子易位导致CCND1过表达。15%–20%的多发性骨髓瘤也会出现CCND1基因位点出现染色体易位。CCND1的基因扩增存在于非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、膀胱癌、垂体腺瘤、乳腺癌中。CCND1的过表达与早期癌症发病和肿瘤进展相关，它通过VEGF增加锚定非依赖性生长和血管生成进而导致肿瘤发生。CCND1的过表达可下调Fas表达，从而增加化疗治疗的耐药性和影响细胞的正常凋亡。CCND1的过表达与癌症患者的生存期缩短和转移有关。CCND1的过表达与ER+乳腺癌有着重要的联系，它的调节异常与乳腺癌激素疗法耐药有关，乳腺癌和前列腺癌中也发生CCND1b的过表达。CCND1的免疫组化染色可用于诊断套细胞淋巴瘤，具有作为乳腺癌的生物标志物的潜能。

CDH1

CDH1是一种肿瘤抑制基因。该基因编码的蛋白是钙黏素超家族的成员，为CAM120/80或上皮的钙黏素(E-cadherin)或胚黏着蛋白，是整合素alpha-E/beta-7的配体，是一种由钙离子组成的细胞附着糖蛋白，由5个胞外细胞重复序列、一个跨膜区域和一个高度保守的细胞质尾巴组成。这个基因的突变与胃癌、乳腺癌、直肠癌、甲状腺癌和卵巢癌相关。通过促进增殖、入侵和/或转移来促进癌症的发展。

CDK4

周期蛋白依赖性激酶4也被称为细胞分裂蛋白激酶4，是一种在人体内由CDK4基因编码的酶。CDK4是细胞周期蛋白依赖性激酶家族的一员。由该基因编码的蛋白质是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的一个成员。这个蛋白激酶复合物是对细胞周期G1期进展重要的催化亚基。这种激酶的活性仅限于G1-S期，因为其被调节亚基D型细胞周期蛋白和CDK抑制剂p16INK4a基因所控制。这种激酶被证明是负责视网膜细胞瘤基因产物(RB)的磷酸化。由丝氨酸/苏氨酸激酶组成的细胞周期蛋白D-CDK4(DC)复合物通过磷酸化和抑制包括RB1在内的视网膜母细胞瘤(RB)蛋白家族调节细胞周期G1到S期的过渡。RB1的磷酸化使转录因子从RB/E2F复合物E2F解离，然后E2F靶基因会发生转录，这对从G1期进展是有帮助的。在G1早期会有次磷酸盐RB1的出现。细胞周期蛋白D-CDK4复合物是不同的有丝分裂和抗有丝分裂信号的集合。磷酸SMAD3随细胞周期变化并且压制其转录活性。其三元复合物的组分，细胞周期蛋白D/CDK4/CDKN1B，需要细胞周期蛋白D-CDK4复合物的核易位和活性的信息。该基因和与其相关的蛋白质，如D型细胞周期蛋白，p16(INK4A)和Rb都被发现与多种癌症的肿瘤发生有关。有关这个基因的多聚腺苷酸化位点已被报道。

CDK6

细胞分裂蛋白激酶6(CDK6)是由CDK6基因编码的酶。它是由细胞周期蛋白，更具体地由细胞周期蛋白D和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂蛋白调节。由该基因编码的蛋白质是细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)家族，包括CDK4的成员，是R点或称为限制点的细胞周期进程的重要调节剂。正常细胞周期控制的损失是首要癌症发生的特点；CDK6突变可以直接或间接影响以下特点：细胞能量异常，维持增殖信号，逃避生长抑制因子和诱导血管生成，例如，CDK6的失调已经被证明对淋巴恶性肿瘤的血管再生的增加十分重要，这是癌症的一个特点。这些特性是由于染色体突变或后天失调使CDK6上调。此外，CDK6可能是通过基因组不稳定性发生突变，这是通过肿瘤抑制基因下调的机制来改变；这代表了癌症演变的另一特点。把CDK6和CDK4的直接靶向应用于癌症治疗时应谨慎，因为这些酶是对正常细胞的细胞周期也很重要。此外，针对蛋白的小分子靶向药可能会增大耐药性的出现。然而，这些激酶已被证明在乳腺癌化疗佐剂是有效果的。另一个控制CDK6表达的间接机理是，是利用突变的D型细胞周期蛋白与高亲和力CDK6结合，但这个结合不会引发其激酶活性。这种机制在大鼠细胞中的乳腺肿瘤发展进行了研究，但还未在人体内进行研究。截至2014年，有多重针对不同类型的激酶的药物靶向已被开发，但是美国药监局还未批准任何药物用于治疗人类癌症。CDK6的抑制剂有不特定的CDK6结合的缺点，因此他们可能在组织和细胞周期中作为其他CDK的抑制剂。化合物的PD-0332991现有的结果表明它对体外乳腺癌治疗有效。Palbociclib(Ibrance)是美国FDA批准的用于雌激素受体阳性晚期乳腺癌的药物。

CDKN2A

细胞周期素依赖激酶抑制剂2A (CDKN2A) 编码两种蛋白: INK家族成员p16和p14arf。CDKN2A的缺失、突变和甲基化导致基因表达产物p16INK4a不能与CDK4和CDK6结合,使pRb磷酸化和转录调节因子E2F释放,引起细胞周期的延长,有助于肝癌的发生; p14AFP不能与mdm2结合,使得mdm2降解p53蛋白,诱发肝癌。这一机制普遍存在于各种肿瘤中。

CTNNB1

Catenin beta-1也称为 β -catenin,在人类中由CTNNB1基因编码。 β -catenin是一种双功能蛋白,调控细胞黏着与基因转录的协调性。 β -catenin是cadherin蛋白复合体的亚基,在Wnt信号通路中担任细胞内信号转换器。 β -catenin是cadherin蛋白家族成员,与 γ -catenin(盘状球蛋白)同源。 β -catenin基因突变和过表达与许多癌症相关,包括肝细胞癌、结直肠癌、肺癌、恶性乳腺癌、卵巢癌以及子宫内膜癌。 β -catenin位置及表达水平的改变与心脏病,包括扩张型心脏病,的多种形式有关。 β -catenin是由 β -catenin破坏复合体,特别是由抑癌基因APC编码的APC蛋白调控及破坏的。因此,APC基因变异也与癌症有较强关联,特别是由家族性腺瘤性息肉病引起的结直肠癌。

DDR2

盘状结构域受体2,也被称为CD167b(分化标志167b的簇),是在人类中由DDR2基因编码的蛋白质。盘状结构域受体2是一种受体酪氨酸激酶(RTK)。RTK在细胞和其微环境的交流中起到了关键的作用。这些分子参与细胞生长,分化和代谢的调节。在一些情况下,RTK的穿过膜信号转导的生化机制已被证明是先进行配体诱导的受体寡聚,随后进行细胞内磷酸化。在DDR2的情况下,配体是胶原,由其结合它的细胞外盘状结构域。此自身磷酸化导致的胞质内的靶标分子和其他分子的磷酸化,这也体现了信号转导的多效性作用。DDR2已经与许多疾病,包括纤维化和癌症相关联。

EGFR

表皮生长因子受体(EGFR; ErbB-1; 人体内的HER1)是胞外蛋白配体的表皮生长因子家族(EGF家族)的成员的细胞表面受体。表皮生长因子受体是ErbB家族受体的一个成员,四个密切相关的受体酪氨酸激酶亚家族是: EGFR(ErbB-1), HER2/C-neu(ErbB-2), HER3(ErbB-3)和HER4(ErbB-4)。因突变而影响的EGFR表达或活性的变化可能导致癌症。EGFR作为致癌基因,使许多抗癌靶向药直接针对EGFR基因(称为“EGFR抑制剂”),包括针对肺癌的吉非替尼,厄洛替尼,阿法替尼,埃克替尼和针对结肠癌的西妥昔单抗。

ERBB2

ERBB2, 在人类中由ERBB2基因编码, 是人表皮因子受体 (ErbB) 家族的成员之一。ERBB2基因又经常被称作HER2基因, HER2/neu基因。HER2蛋白的二聚化可导致受体细胞质区域的酪氨酸残基的自磷酸化, 并且激活多条信号途径, 如MAPK信号途径、PI3K/Akt信号途径、PLC γ 信号途径、PKC信号途径、信STAT信号途径。这些信号途径促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡。多个HER2蛋白在细胞膜表面形成簇, 可能参与到肿瘤的发生过程中。HER2基因的扩增或过表达在某些浸润性乳腺癌的发生及进展中有重要作用。近年来, HER2蛋白已经发展成为乳腺癌的重要生物标志物, 将近30%的乳腺癌患者有针对HER2靶向治疗。调查发现在约15-30%的乳腺癌患者中, ERBB2基因发生了扩增或过表达。ERBB2基因的扩增及过表达与疾病复发率高和预后差有密切关系。卵巢癌、胃癌及一些浸润性子宫颈癌, 如子宫浆液腺癌和子宫内膜癌中都发现了ERBB2基因过表达。7-34%的胃癌及30%的涎管癌中HER-2基因过表达。HER-2基因与GRB-7基因处在染色体同一位置, 通常一起扩增, 而原癌基因GRB-7又与乳腺癌、睾丸生殖细胞肿瘤、胃癌及食管癌的发生有关。HER2的表达受雌激素受体信号调控。正常情况下, 雌二醇和它莫西芬通过雌激素受体使HER2表达下调。然而, 当辅助激活因子AIB-3含量超过了辅阻遏因子PAX2时, 即使它莫西芬存在, 但HER2仍然上调表达, 这样就产生了抗它莫西芬型乳腺癌。HER2蛋白存在于不同的肿瘤类型中, 一些肿瘤中HER2的跨膜结构域对应序列存在点突变。在没有配体存在的情况下, HER2跨膜结构域中的缬氨酸替代谷氨酸可导致HER2蛋白的持续二聚化。目前在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中已发现HER2基因突变, 此突变可指导用药。最近的研究结果显示HER2蛋白产生的信号会抑制EGFR的靶向药西妥昔单抗的药效。HER2的靶向药是曲妥珠单抗 (商业名叫赫赛汀), 只有在HER2过表达的肿瘤中才有效。所有正在接受化疗的HER2阳性乳腺癌患者建议用曲妥单抗治疗一年。曲妥珠单抗与HER2结合, 使下游的p27蛋白含量增加, p27蛋白阻断细胞增殖。另一种单抗, 帕妥珠单抗, 抑制HER2与HER3的二聚化。2012年6月帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗用于肿瘤靶向治疗通过FDA批准。此外, Galena Biopharma公司生产的NeuVax疫苗, 通过诱导“杀手”T细胞靶向杀伤HER2表达的癌细胞。这种治疗方法目前已进入3期临床试验阶段。与ER阴性HER2阳性的乳腺癌患者相比, ER阳性HER2阳性的乳腺癌患者实际上更可能从抑制PI3K/AKT分子途径的药物中获益。

ERBB3

酪氨酸激酶受体erbB-3也叫HER3 (即人类表皮生长因子受体3), 是ERBB3基因编码的膜结合蛋白。ErbB3是酪氨酸激酶受体家族中表皮生长因子受体 (EGFR/ERBB) 成员。受激酶破坏的ErbB3能够与ErbB家族的其他成员形成活化的异二聚体, 尤其是配体结合受损的ErbB2。ErbB3可结合配体调蛋白和NRG-2。配体结合会造成聚合、磷酸化和信号传递激活相关结构的改变。ErbB3能够与ErbB家族的其他三个成员聚合。由于激酶受损蛋白需要结合部分转磷酸反应的激活, 因此推测ErbB3的同源二聚体没有功能。ErbB3的胞内结构域包括PI3K亚基p85的SH2结构域的6个识别位点。ErbB3的结合能够引起PI3K 脂质激酶亚基p110的变构激活。目前, 没有证据表明单独的ErbB3过表达、激活或突变是致癌性的, 但该蛋白的异源二聚体尤其是与ErbB2的异源二聚体参与入侵和转移的生长、增值、化学治疗的耐药性及疾病入侵和转移的进程。ErbB3与许多癌症的靶向治疗耐药性相关, 包括HER2抑制剂治疗的HER2+乳腺癌, 抗雌激素治疗的ER+乳腺癌, EGFR治疗的肺癌和头颈部肿瘤, 激素治疗的前列腺癌, IGF1R抑制剂治疗的肝癌及BRAF抑制剂治疗的黑色素瘤。

ESR1

雌激素受体 α (ER α)，由ESR1基因编码，属于核受体蛋白家族第3亚家族，A组第一成员。ER α 是两种主要类型的雌激素受体之一，将近77%的乳腺癌患者中ER α 高表达。ER阳性肿瘤主要是腔内分子亚型，包括高度分化、对激素疗法敏感的腔内A型和更具侵袭性、对激素疗法耐药的腔内B亚型。ER α 作为一个配体依赖性的转录因子发挥作用，配体与ER α 结合，招募包括共激活因子，共阻遏物的共调节蛋白，复合体与雌激素响应原件(ERE)的DNA调节位点结合，调节与各种生理过程、肿瘤发生、肿瘤进展相关的重要基因的转录(典型活性)；ER α 与AP-1、NF κ -B结合后调节这些转录因子及其靶基因的转录活动(非典型活性)。ER α 也有非核/非基因组活性：与各种酪氨酸激酶受体或其他信号分子相互作用快速激活下游信号途径。在转移性ER阳性乳腺癌患者中ESR1突变频率较高，ESR1基因突变与乳腺癌患者对激素疗法的耐药有关。

FGFR1

FGFR1是成纤维细胞生长因子受体(FGFR)家族的一员，胞外区可与FGF结合，启动一系列的下游信号，最终影响有丝分裂发生及分化过程。FGFR1在肿瘤中的作用机理很大程度上基于其促使癌症的进展及转移。FGFR1的体细胞突变发生在不同类型的疾病中，包括乳腺癌和肺癌。乳腺癌中，FGFR1基因出现9%–15%的扩增。FGFR1基因的过量表达通常与乳腺癌较差的预后及复发有关。在ER阳性乳腺癌中，FGFR1基因的扩增与肿瘤浸润性转移有关。除了基因扩增，FGFR1 K566R体细胞突变与基底样三阴性乳腺癌有关。在一个小细胞肺癌患者队列中，FGFR1基因扩增是一个最大的预后因素，并且和吸烟有关。在非小细胞肺癌患者中也检测到了FGFR1基因的扩增。染色体易位是FGFR1参与肿瘤发生的一个重要因子。FN1-FGFR1融合蛋白经常出现在磷酸盐尿性间叶肿瘤中。在多发性骨髓瘤中，FGFR1基因还会发生4号与14号染色体易位。这种易位使FGFR1接近IgH的增强子区，从而导致IgH基因的过量表达。在前列腺癌中，FGFR1基因的表达可诱导癌细胞的上皮间质转化。

FGFR2

成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)，由FGFR2基因编码，是FGF的受体。FGFR2蛋白是FGFR家族的一员，包括胞外区、跨膜片段、胞质酪氨酸激酶结构域。其胞外区部分可与FGF相互作用，启动一系列的下游信号，最终影响有丝分裂发生及分化过程。FGFR2在胚胎发育、组织修复，尤其是骨骼及血管的发育中起重要作用。和FGFR家族其他成员相同，这些受体通过与他们的配体结合及受体间的二聚化后发出信号，最终导致酪氨酸激酶激活一系列的胞内信号。这些信号在分子水平上调控细胞的分裂、生长以及分化。FGFR2基因突变与多种疾病有关，包括骨发育异常和癌症。FGFR2基因第2号内含子中一个突变或SNP，与患乳腺癌的高风险有关。

FGFR3

该基因编码成纤维细胞生长因子受体（FGFR）家族的成员，其氨基酸序列在成员之间和发散物种之间高度保守。FGFR家族成员在配体亲和力和组织分布方面彼此不同。整个蛋白由胞外区结构域（主要有三个免疫球蛋白结构域组成），单个疏水跨膜区和胞质酪氨酸激酶结构域三部分组成。蛋白质的细胞外结构域与成纤维细胞生长因子相互作用，使下游信号产生级联反应，最终影响细胞的有丝分裂和分化。这种特定的家族成员结合酸性和碱性成纤维细胞生长激素，并在骨发育和维持中发挥作用。该基因的突变导致颅缝早闭和多种类型的骨骼发育不良。目前已发现了该基因的三种可剪接转录本编码的不同蛋白质类型（异构体）。

IDH1

异柠檬酸脱氢酶-1（IDH1）是由普遍存在于人和真核生物中的IDH1基因编码的蛋白酶，该蛋白酶可以还原态烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸为电子的接受体，将异柠檬酸氧化为草酰琥珀酸，然后将草酰琥珀酸脱羧转化为 α -酮戊二酸，生成三羧酸循环中的NADPH。人类IDH由5个基因编码共有3种类型即IDH1、IDH2、IDH3。IDH1和IDH2突变造成另一种代谢产物——2-羟戊二酸在细胞中积累，既导致组蛋白修饰异常，也能使VEGF通路活性增高，从而诱发肿瘤发生。美国国家综合癌症网络（NCCN）临床实践指南将有无IDH1/2基因突变作为评估低级别胶质瘤患者风险级别的指标之一。IDH1/2基因突变与神经胶质瘤，急性骨髓性白血病（AML），软骨肉瘤，肝内胆管癌（ICC）和血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的发展密切相关。它们还引起D-2-羟基戊二酸尿症和Ollier和Maffucci综合征。

IDH2

异柠檬酸脱氢酶-2（IDH2）是由普遍存在于人和真核生物中的IDH2基因编码的蛋白酶，该蛋白酶可以还原态烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸为电子的接受体，将异柠檬酸氧化为草酰琥珀酸，然后将草酰琥珀酸脱羧转化为 α -酮戊二酸，生成三羧酸循环中的NADPH。人类IDH由5个基因编码共有3种类型即IDH1、IDH2、IDH3。IDH1和IDH2突变造成另一种代谢产物——2-羟戊二酸在细胞中积累，既导致组蛋白修饰异常，也能使VEGF通路活性增高，从而诱发肿瘤发生。美国国家综合癌症网络（NCCN）临床实践指南将有无IDH1/2基因突变作为评估低级别胶质瘤患者风险级别的指标之一。IDH1/2基因突变与神经胶质瘤，急性骨髓性白血病（AML），软骨肉瘤，肝内胆管癌（ICC）和血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的发展密切相关。它们还引起D-2-羟基戊二酸尿症和Ollier和Maffucci综合征。

KIT

KIT是原癌基因，其编码蛋白的过量表达或者突变会导致癌症发生。KIT基因的突变也与白血病、黑色素瘤、肥大细胞疾病、胃肠间质瘤有关。抗肿瘤药物伊马替尼（其商业名为格列卫）是一种KIT的抑制剂，它的有效性取决于KIT的突变形式。如果突变发生在KIT基因第11个外显子上（这种突变经常发生在胃肠间质瘤中），肿瘤对伊马替尼有应答。但是如果突变发生在KIT基因第17个外显子上（经常发生在精原细胞瘤和白血病中），KIT则不被伊马替尼所抑制，在这些情况下，可以用其他一些抑制因子例如达沙替尼和尼罗替尼。

KRAS

KRAS是一种由KRAS基因编码的 α 型GTP酶。正常KRAS基因的蛋白质产物在正常组织信号转导过程中起着关键作用，而KRAS基因的突变是引发癌症的重要步骤。RAS亚家族的其他成员一样，KRAS蛋白是一种GTP酶，并且是许多信号转导途径的早期调控因子。KRAS蛋白通常被C末端的异戊二烯基团牵连在细胞膜上。在哺乳动物细胞中KRAS基因有两种蛋白产物：K-Ras4A和K-Ras4B，这是因为KRAS基因第四号外显子的不同，分别是外显子4A和外显子4B。这两种蛋白的C末端结构不同，其锚定细胞膜的机制也不同。西妥昔单抗和帕尼单抗用于治疗KRAS野生型结直肠癌（FDA批准）。KRAS野生型和NRAS野生型结直肠癌（“KRAS野生型”定义为KRAS基因第2外显子（12和13密码子）、第3号外显子（59和61密码子）和第4号外显子（117和146密码子）区域无核苷酸突变；“NRAS野生型”定义为NRAS基因第2外显子（12和13密码子）、第3号外显子（59和61密码子）和第4号外显子（117和146密码子）区域无核苷酸突变）。（结肠癌NCCN指南和ASCO-PCO意见）。

MDM2

MDM2基因是一种原癌基因，编码核局部化的E3泛素酶（MDM2蛋白）。MDM2蛋白（人源直系同源分子为HDM2），通过对一系列底物分子蛋白质稳定性的调控作用，参与调节基因组的稳定性、细胞周期、细胞分化及DNA损伤修复等多种生物学过程，可与p53结合并抑制p53的激活转录功能和抗肿瘤活性。在很多肿瘤（如软组织肉瘤、骨肉瘤和乳腺肿瘤）患者中均发现了MDM2基因过表达。

MET

c-Met，也叫做MET或者肝细胞生长因子受体（HGFR），由人体内MET基因编码（MET原癌基因，受体酪氨酸激酶）。这一蛋白含有酪氨酸激酶活性。MET是一个单次跨膜酪氨酸受体蛋白，对胚胎发育、器官发生、创伤愈合有重要作用。HGF/SF以及它的剪切体亚型（NK1，NK2）是MET已知的配体。肿瘤中MET蛋白的不正常激活与不良预后有关，异常激活的MET蛋白会引起肿瘤生长、血管生成和肿瘤转移。许多类型的人类恶性肿瘤中，包括肾癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、脑癌，对MET蛋白调控都被解除。MET信号通路通过以下几种方式在癌症发展中起着重要的作用。1，激活主要的致癌信号通路：RAS信号通路、PI3K信号通路、STAT3信号通路、beta-catenin信号通路。2，促进血管生成：从先前存在的血管上生长出新的血管为肿瘤提供营养。3，促进细胞分散：细胞由于金属蛋白酶而分散，从而导致肿瘤转移。

MGMT

O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O-6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)是一种DNA修复蛋白，参与细胞对烷化剂诱变和毒性的防御。该蛋白能催化O-6-甲基鸟嘌呤和其它DNA甲基化基团的甲基转移到其自身分子上，以此来修复有害损伤。有研究表明，MGMT基因启动子甲基化是替莫唑胺治疗胶质母细胞瘤患者的一个强有力的预后标志物。该基因启动子的甲基化与多种癌症类型有关，包括结直肠癌、肺癌、淋巴瘤和胶质母细胞瘤。

MSH2

MSH2是一种肿瘤抑制基因，参与DNA错配修复过程。MSH2突变与一些肿瘤患者的微卫星不稳定性有关，尤其是在遗传性非息肉性结直肠癌（HNPCC）中。40%的由于基因变异引起的HNPCC与MSH2的基因突变有关，与HNPCC有关的MSH2基因变异分布在其各个结构域中。MSH2基因变异引起DNA损伤，导致基因变异积累，从而引发肿瘤发生。

MSH6

MSH6是MutS蛋白家族中的一员，参与DNA损伤修复。MSH6基因缺陷会导致HNPCC发生，同时MSH6基因变异与子宫内膜癌的发生有关。MSH6的突变表型较为温和，HNPCC通常有MSH3和MLH1基因变异引起，但MSH6基因变异与一种非典型的HNPCC有关。

MTOR

MTOR是由人体内MTOR基因编码的一种蛋白，是雷帕霉素的靶点，也被称为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白或者FK506结合蛋白12-雷帕霉素相关蛋白1（FRAP1）。MTOR是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，属于磷脂酰肌醇3-激酶相关蛋白家族。它在调节细胞生长、细胞增殖、细胞移动、细胞存活、蛋白合成、自噬、转录过程中发挥作用。MTOR信号通路的过度激活显著促进了肿瘤的形成和发展。在许多类型的肿瘤中，如乳腺癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、膀胱癌、脑癌、肾癌，MTOR失去控制。MTOR蛋白的组成性激活有很多原因，最常见的原因是抑癌基因PTEN基因的突变。此外，许多癌症中PI3K或者Akt活性的增加也导致了MTOR蛋白活性失控。同理，MTOR下游效应分子4E-BP1，S6K和eIF4E过表达会导致癌症预后不良。抑制MTOR蛋白活性的TSC蛋白突变可能导致结节性硬化症，虽然这一病症呈现出良性损伤，但会增加肾细胞癌的风险。

NF1

NF1基因组DNA大约300kb,位于染色体17q11.2区域.自发突变率为10~(4),外显子数目在30个以上,转录物约11—13kb,编码蛋白含2818个氨基酸残基,分子中有3个区域与GAP族蛋白同源性很高,可影响Ras蛋白功能,在恶性肿瘤细胞中能限制Ras蛋白的促细胞生长活性,具有抑制肿瘤细胞生长的作用。

NOTCH1

NOTCH1是在人类中编码一种单次跨膜受体的基因。这个基因编码Notch家族的一个成员。这种I型跨膜蛋白家族成员共有如下结构特征：由多个表皮生长因子样（EGF）的重复体组成的胞外域，和由多个不同结构域类型组成的胞内域。NOTCH家族成员在各种发展过程中通过控制细胞命运决定起到了关键的作用。Notch信号网络是一种进化上保守的细胞间信号通路,它可以调节身体相邻细胞之间的相互作用。在果蝇中,NOTCH与细胞结合配体(delta, serrate)建立了细胞间信号通路,并在发育过程中发挥重要作用。有证据表明,活化的NOTCH1和NOTCH3可促进祖细胞向星型神经胶质细胞的分化。NOTCH1如果在出生前被激活,就会诱导放射状胶质细胞分化,在后天可诱导星型神经胶质细胞分化。一项研究表明,NOTCH1通路以一种不明确的方式被Reelin激活。在生成齿状回区时, Reelin和Notch1相互配合。

NOTCH2

NOTCH2是在人类中由NOTCH2基因编码的蛋白质。NOTCH2与Alagille综合征和Hajdu-Cheney综合征有关。Notch2是notch家族的一员。这种I型跨膜蛋白家族成员共有如下结构特征：由多个表皮生长因子样（EGF）的重复体组成的胞外域，和由多个不同结构域类型组成的胞内域。NOTCH家族成员在各种发展过程中通过控制细胞命运决定起到了关键的作用。Notch信号网络是一种进化上保守的细胞间信号通路，它可以调节身体相邻细胞之间的相互作用。在果蝇中，NOTCH与细胞结合配体(delta, serrate)建立了细胞间信号通路，并在发育过程中发挥重要作用。Notch2最后编码的外显子突变可去除PEST域、逃避非同义介导的mRNA衰变，其已被证明是Hajdu-Cheney综合症的主要原因。

NRAS

NRAS是由人体内NRAS基因编码的一种酶。原癌基因NRAS是RAS基因家族中的一员，它位于第一号染色体上，在前髓细胞性白血病细胞系HL60中处于激活状态。哺乳动物ras基因家族包括HRAS、KRAS、HRAS和KRAS的失活假基因（c-Hras2和c-Kras1）以及N-ras基因。这些基因编码蛋白只在其C末端40个氨基酸处有显著性差异。这些RAS基因编码的蛋白都具有GTP/GDP结合活性以及GTP酶活性。他们正常的功能可能是作为G蛋白调节蛋白参与细胞生长的正常控制。第12、13、61号氨基酸残基突变可激活NRAS的转变人工培养细胞的潜能，这些突变与许多人类肿瘤有关。发生基因变异而激活的NRAS会激活RAF-MEK-ERK或PI3K-AKT-mTOR信号通路，从而导致肿瘤细胞生长和增殖。

NTRK3

神经生长酪氨酸激酶受体3（NTRK3，又称TRKC）定位于15q25，DNA长度为379.612kb，含有18个外显子，是NTRK神经生长受体家族中的一员。NTRK3是一种跨膜受体，由胞外配体结合区，跨膜区和胞内酪氨酸激酶区组成。在神经系统的生长发育中起重要作用。除神经系统外，造血细胞，上皮细胞和多种软组织肿瘤中也有表达。NTRK3与膜表面的配体神经生长因子-3（NT-3）结合后，位于膜内侧的酪氨酸残基发生磷酸化并活化，具有激酶活性，可以使MAPK、PI3K等多种信号通路中的信号分子磷酸化，从而控制细胞的生存和分化。研究表明，结直肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌中存在NTRK3体细胞失活突变。此外，研究发现，先天性纤维肉瘤、先天性中胚叶肾瘤和分泌型乳腺癌的发生都与ETV6-NTRK3重排有关。

PDGFRA

血小板源性生长因子受体 α 多肽是一个由人类基因PDGFRA编码的蛋白。这个基因编码细胞表面受体酪氨酸激酶，属于血小板源生长因子家族。这些生长因子起源于间充质的细胞分裂素。生长因子与受体单体的结合情况决定了功能性受体是同源二聚体还是异源二聚体，受体由血小板源性生长因子受体 α 多肽和 β 多肽构成。研究发现在小鼠中纯合的受体基因敲除致死，并且杂合受体表现出肾脏缺陷，这表明血小板源生长因子受体 α 多肽对肾脏的生长发育尤为重要。

PIK3CA

PIK3CA基因编码I类磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3Ks）的p110催化亚单位，即PI3Kp110a蛋白。研究发现PIK3CA是一种癌基因，生理情况下，PIK3CA在正常脑、肺、乳腺、胃肠、宫颈、卵巢等组织中均有表达，具有调控体细胞增殖、分化、存活等许多重要的生理功能，但多以非激活的形式存在，而其突变后可导致蛋白过度表达。研究表明，PIK3CA基因的突变不仅可以引起PI3Ks的催化活性增强，并且可促使细胞癌变。

PIK3R1

磷脂酰肌醇3-激酶 α 调节亚基是一种由人类PIK3R1基因编码的酶。磷脂酰肌醇3-激酶在磷脂酰肌醇3'的位置磷酸化肌醇环。催化亚基酶为110kD，调节亚基为85kD，55kD，或50kD。这个基因编码的是85kD的调节亚基。磷脂酰肌醇3-激酶在胰岛素的代谢过程中发挥重要的作用，基因的突变与胰岛素耐受性有关。基因的可变剪接会生成编码不同亚型的三个变体。PIK3R1突变与乳腺癌及SHORT综合症有关。

POLE

POLE编码的蛋白作为DNA聚合酶的催化亚基，具有5'3'DNA聚合酶活性和3'→5'核酸外切酶活性，对DNA复制和校正具有重要作用。POLE突变将引起校正功能缺失，可能导致肿瘤发生。近年来，TCGA在多种肿瘤中检出POLE突变，POLE突变的肿瘤以其独特超强突变分子表型及良好的预后成为近期研究热点。有临床试验结果显示，POLE基因突变的肿瘤患者，使用PD-1抗体治疗可能更容易获益。

PTEN

磷酸酯酶与张力蛋白同源物（Phosphatase and tensin homolog，PTEN）是一种在人体中由PTEN基因编码的蛋白质。该基因的突变是多种癌症进展过程的环节之一。PTEN通过其磷酸酯酶蛋白产物而行使一种抑癌基因的作用。这一磷酸酯酶参与了细胞周期的调节，阻止细胞过快地生长与分裂。在人类癌症中，PTEN是最常发生缺失的抑癌基因之一。大约70%的前列腺癌患者的PTEN基因均发生缺失改变。在肿瘤的发展过程中，PTEN基因的缺失或者突变使PTEN蛋白失活，进而导致细胞增殖加强和细胞凋亡减少。PTEN的失活在胶质母细胞瘤，子宫内膜癌，前列腺癌中较为常见；而PTEN表达下调在其他许多类型的肿瘤如：肺癌和乳腺癌中经常发生；此外PTEN基因突变也会导致肿瘤的各种遗传特性。

RB1

视网膜母细胞瘤基因1（RB1）是人类第一个分离克隆的抑癌基因，其编码的蛋白质是细胞周期的负调控因子，通过与转录因子结合调节细胞增殖和分化所需基因的而表达，从而维持细胞生长发育的平衡。该基因的功能与细胞周期、细胞衰老、细胞凋亡、细胞分化和生长抑制等有关。该基因的缺陷与儿童视网膜母细胞瘤、膀胱癌和骨肉瘤的发生有关。研究显示，RB1的失活突变在小细胞肺癌中也较常见。

RET

RET原癌基因编码一个受体酪氨酸激酶，它属于胶质细胞源性神经生长因子（GDNF）的胞外信号分子家族。巨结肠病中会发生RET基因缺失引起的功能变异；RET的功能变异还与多种人类癌症有关，比如甲状腺髓样癌、多发性内分泌瘤（2a和2b）、嗜铬细胞瘤和甲状旁腺增生。RET的基因突变可以增加癌症的遗传性，比如多发性内分泌瘤2型(MEN2)。这其中有三个临床表现：MEN2A、MEN2B和家族性甲状腺髓样癌(FMTC)。点突变与疾病表型之间的关系有高度的相关性。染色体重排，生成一个融合基因导致的RET与另一种蛋白质的N-末端部分的蛋白质的C-末端区域的位置，也能导致RET激酶的活化。这些类型的突变与甲状腺乳头状癌相关（PTC），产生的融合蛋白被称为RET/PTC蛋白。

ROS1

ROS1是一种原癌基因，有ROS1基因编码。2007年，在一个肺癌病人的细胞株中证实了一个ROS1重排，之后，多项研究表明ROS1基因融合在肺癌中的发生率约为1%，并证实了其致癌性。FDA批准针对ROS1基因融合的非小细胞肺癌可用克唑替尼治疗。病例报告显示ROS1基因G2032R、S1986Y、S1986F突变患者对克唑替尼耐药，此外，在其他的肿瘤组织，如卵巢癌，恶性间叶肿瘤，胆管细胞瘤等中也发现了ROS1基因融合。

TERT

端粒酶逆转录酶（Telomerase Reverse Transcriptase, TERT）是端粒酶复合物的催化中心，端粒长度缩短与细胞衰老有关，端粒酶则可以抵消端粒的缩短。研究发现，恶性肿瘤细胞旺盛的生长能力与其无限次进行有丝分裂有关，而这种无限有丝分裂的能力与活化的端粒酶不断维持端粒长度有直接关系。TERT基因位于人类第5号染色体，TERT基因启动子区突变能促进端粒酶活性，这种突变可导致TERT的mRNA、蛋白和酶活性增加，从而增加端粒长度。TERT基因启动子突变可增加转录因子GABP结合而激活基因转录。这些发现将为癌症诊断和治疗提供新的靶点。研究发现，TERT突变通常与高级别原发性胶质母细胞瘤密切相关，与低级别星形细胞瘤中呈负相关。研究者又将TERT基因启动子与IDH基因联合检测，根据这两种基因突变同时或彼此独立发生突变的状态，能够进一步显著区分脑胶质瘤最为典型的不同亚型。全基因组协会的研究表明，TERT还是许多癌症的易感基因。

TP53

肿瘤蛋白p53（Tumor protein p53, TP53）也称为p53，该蛋白在抑制癌症的发生方面发挥重要的作用。由于它在阻止基因组突变，维持基因组稳定性方面扮演十分重要的角色，因此被称为“基因组的守护者”，同时也被列为抑癌基因。如果TP53基因受到损伤，肿瘤抑制作用会明显缺失。TP53基因也可被诱变剂（化学物质、辐射或病毒）修饰，导致细胞分裂失去控制。超过50%的人类肿瘤包含TP53基因的突变或缺失。p53基因的缺失增加了基因组不稳定性。在健康人的细胞中，p53蛋白不断产生和降解。突变型p53蛋白可以抑制正常的p53蛋白的水平。在某些情况下，p53的一个错义突变也会扰乱p53稳定性和功能。

TSC1

TSC1是一种蛋白质编码基因。该基因缺陷时会导致结节性硬化症、脑皮质发育不良，它相关的通路有IGF-1受体信号通路和RET信号通路。TSC1与TSC2、TBC1D7组成TSC蛋白复合体，该复合体作为一种基本的mTORC1激活因子负反馈调节mTORC1信号通路，被认为是肿瘤的抑制因子。TSC1可保护海马CAS区大脑神经元免受中风的影响。

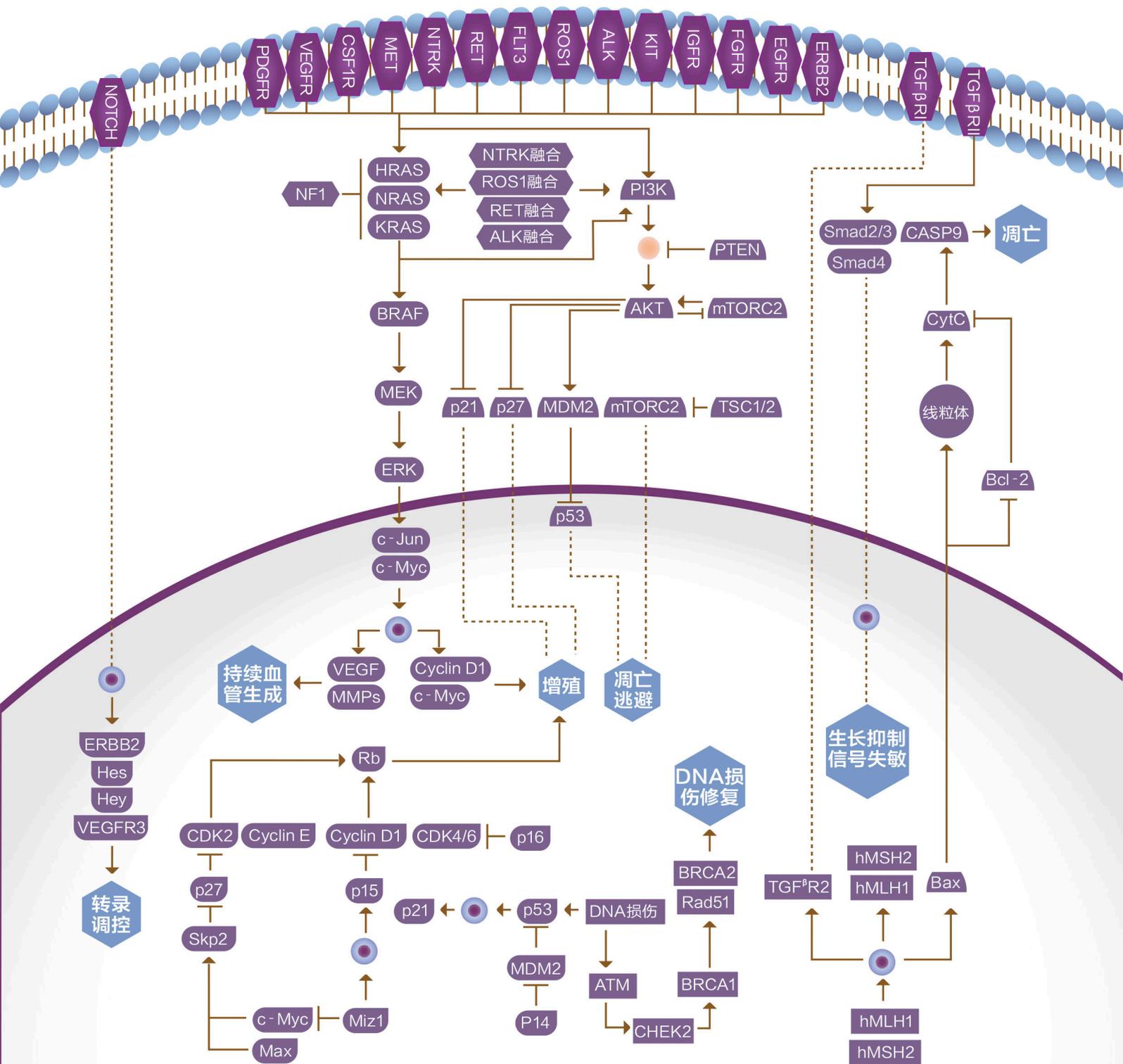
TSC2

结节性硬化症2 (TSC2)，也称为薯球蛋白，是人体中一种由TSC2基因编码的蛋白。该基因突变会导致结节性硬化症。该基因的表达产物被认为是一种肿瘤抑制剂，并且能够激发特定的GTP酶。该蛋白可能在胞浆复合体中作为错构瘤蛋白的分子伴侣与其联系起来。可变剪接导致多重转录本变异，编码不同亚型蛋白。伴有结节性硬化症，TSC2突变可以导致淋巴管平滑肌瘤病，一种由肺部组织扩大引起的疾病，可以形成囊肿和肿瘤，并引发呼吸困难。由于薯球蛋白与TSC1基因编码的错构瘤蛋白一同调控细胞大小，这些基因的突变可能会导致肺部细胞的生长失去控制。

VHL

VHL基因位于染色体3p25-26区，含有14,543bp。VHL基因可编码两种不同的蛋白:pVHL30、pVHL19。VHL基因与Wnt/b-catenin致癌信号通路有着密切的联系，Wnt/b-catenin信号转到通路的激活可以促进癌症的发生发展。大部分的肾透明细胞癌中都伴随着VHL抑癌基因的失活，其失活机制主要包括基因突变、杂合性缺失和甲基化。

附件五: 肿瘤相关信息通路



备注: ● PIP3 ● DNA → 正向调控 - - - 间接反应 —| 抑制下游信号

附件六: 参考依据来源

- 1 crizotinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202570s016lbl.pdf.
- 2 Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, Jessop NA, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med* 2012;4:120ra117.
- 3 Katayama R, Friboulet L, Koike S, Lockerman EL, Khan TM, Gainor JF, Iafrate AJ, et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res* 2014;20:5686–5696.
- 4 Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010;363:1734–1739.
- 5 Ou SH, Milliken JC, Azada MC, Miller VA, Ali SM, Klempner SJ. ALK F1174V mutation confers sensitivity while ALK I1171 mutation confers resistance to alectinib. The importance of serial biopsy post progression. *Lung Cancer* 2016;91:70–72.
- 6 Lin YT, Yu CJ, Yang JC, Shih JY. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Kinase Domain Mutation Following ALK Inhibitor(s) Failure in Advanced ALK Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis and Literature Review. *Clin Lung Cancer* 2016.
- 7 Ignatius Ou SH, Azada M, Hsiang DJ, Herman JM, Kain TS, Siwak-Tapp C, Casey C, et al. Next-generation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. *J Thorac Oncol* 2014;9:549–553.
- 8 Kodityal S, Elvin JA, Squillace R, Agarwal N, Miller VA, Ali SM, Klempner SJ, et al. A novel acquired ALK F1245C mutation confers resistance to crizotinib in ALK-positive NSCLC but is sensitive to ceritinib. *Lung Cancer* 2016;92:19–21.
- 9 Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, Dagogo-Jack I, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016.
- 10 Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, Gainor JF, Bergqvist S, Brooun A, Burke BJ, et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med* 2016;374:54–61.
- 11 Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng YL, Brooun A, Friboulet L, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med* 2013;368:2395–2401.
- 12 Song A, Kim TM, Kim DW, Kim S, Keam B, Lee SH, Heo DS. Molecular Changes Associated with Acquired Resistance to Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2379–2387.
- 13 Facchinetti F, Loriot Y, Cassin-Kuo MS, Mahjoubi L, Lacroix L, Planchard D, Besse B, et al. Crizotinib-resistant ROS1 mutations reveal a predictive kinase inhibitor sensitivity model for ROS1- and ALK-rearranged lung cancers. *Clin Cancer Res* 2016.

- 14 Wu X, Fu Y, Wang Y, Wan S, Zhang J. Gaining insight into crizotinib resistance mechanisms caused by L2026M and G2032R mutations in ROS1 via molecular dynamics simulations and free-energy calculations. *J Mol Model* 2017;23:141.
- 15 Mengoli MC, Barbieri F, Bertolini F, Tiseo M, Rossi G. K-RAS mutations indicating primary resistance to crizotinib in ALK-rearranged adenocarcinomas of the lung: Report of two cases and review of the literature. *Lung Cancer* 2016;93:55-58.
- 16 NCCN Guidelines Version 2. 2018 NSCLC: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- 17 D. Ross Camidge S-HIO, Geoffrey Shapiro, Gregory Alan Otterson, Liza Cosca Villaruz, Miguel Angel Villalona-Calero, A. John Iafrate, Marileila Varella-Garcia, Sanja Dacic, Stephanie Cardarella, Weiqiang Zhao, Lesley Tye, Patricia Stephenson, Keith D. Wilner, Leonard Philip James, Mark A. Socinski. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). 2014 ASCO Annual Meeting 2014.
- 18 Dietrich MF, Yan SX, Schiller JH. Response to Crizotinib/Erlotinib Combination in a Patient with a Primary EGFR-Mutant Adenocarcinoma and a Primary c-met-Amplified Adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol* 2015;10:e23-25.
- 19 Heist RS, Sequist LV, Borger D, Gainor JF, Arellano RS, Le LP, Dias-Santagata D, et al. Acquired Resistance to Crizotinib in NSCLC with MET Exon 14 Skipping. *J Thorac Oncol* 2016;11:1242-1245.
- 20 Dong HJ, Li P, Wu CL, Zhou XY, Lu HJ, Zhou T. Response and acquired resistance to crizotinib in Chinese patients with lung adenocarcinomas harboring MET Exon 14 splicing alternations. *Lung Cancer* 2016;102:118-121.
- 21 ceritinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205755s009lbl.pdf.
- 22 Toyokawa G, Inamasu E, Shimamatsu S, Yoshida T, Nosaki K, Hirai F, Yamaguchi M, et al. Identification of a Novel ALK G1123S Mutation in a Patient with ALK-rearranged Non-small-cell Lung Cancer Exhibiting Resistance to Ceritinib. *J Thorac Oncol* 2015;10:e55-57.
- 23 Tchekmedyan N, Ali SM, Miller VA, Haura EB. Acquired ALK L1152R Mutation Confers Resistance to Ceritinib and Predicts Response to Alectinib. *J Thorac Oncol* 2016;11:e87-88.
- 24 Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917-929.
- 25 alectinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208434s003lbl.pdf.
- 26 Ou SH, Klempner SJ, Greenbowe JR, Azada M, Schrock AB, Ali SM, Ross JS, et al. Identification of a novel HIP1-ALK fusion variant in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) and discovery of ALK I1171 (I1171N/S) mutations in two ALK-rearranged NSCLC patients with resistance to Alectinib. *J Thorac Oncol* 2014;9:1821-1825.
- 27 brigatinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208772lbl.pdf.
- 28 Erlotinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021743s025lbl.pdf.

- 29 Lin YT, Liu YN, Wu SG, Yang JC, Shih JY. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-sensitive Exon 19 Insertion and Exon 20 Insertion in Patients With Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2017;18:324–332.e321.
- 30 He M, Capelletti M, Nafa K, Yun CH, Arcila ME, Miller VA, Ginsberg MS, et al. EGFR exon 19 insertions: a new family of sensitizing EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:1790–1797.
- 31 Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Moran T, Chmielecki J, Lin YL, Pan Y, et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E2127–2133.
- 32 Yasuda H, Park E, Yun CH, Sng NJ, Lucena-Araujo AR, Yeo WL, Huberman MS, et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med* 2013;5:216ra177.
- 33 Costa DB, Nguyen KS, Cho BC, Sequist LV, Jackman DM, Riely GJ, Yeap BY, et al. Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small cell lung cancers with resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2008;14:7060–7067.
- 34 Costa DB, Schumer ST, Tenen DG, Kobayashi S. Differential responses to erlotinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung cancers with acquired resistance to gefitinib carrying the L747S or T790M secondary mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:1182–1184; author reply 1184–1186.
- 35 Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, Chiang A, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12:6494–6501.
- 36 Bean J, Riely GJ, Balak M, Marks JL, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:7519–7525.
- 37 Wu J-Y, Yu C-J, Chang Y-C, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on “uncommon” epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17:3812–3821.
- 38 Wang Z, Yang JJ, Huang J, Ye JY, Zhang XC, Tu HY, Han-Zhang H, et al. Lung Adenocarcinoma Harboring EGFR T790M and In Trans C797S Responds to Combination Therapy of First- and Third-Generation EGFR TKIs and Shifts Allelic Configuration at Resistance. *J Thorac Oncol* 2017.
- 39 afatinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/201292s010lbl.pdf
- 40 gefitinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206995s000lbl.pdf.
- 41 Arulananda S, Do H, Musafar A, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Combination osimertinib and gefitinib in C797S and T790M EGFR mutated non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017.
- 42 osimertinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf.

- 43 Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, Lai Z, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med* 2015;21:560–562.
- 44 Yu HA, Tian SK, Drilon AE, Borsu L, Riely GJ, Arcila ME, Ladanyi M. Acquired Resistance of EGFR-Mutant Lung Cancer to a T790M-Specific EGFR Inhibitor: Emergence of a Third Mutation (C797S) in the EGFR Tyrosine Kinase Domain. *JAMA Oncol* 2015;1:982–984.
- 45 Zheng D, Hu M, Bai Y, Zhu X, Lu X, Wu C, Wang J. EGFR G796D mutation mediates resistance to osimertinib. *Oncotarget*. 2017 May 16.
- 46 Oztan A, Fischer S, Schrock AB, Erlich RL, Lovly CM, Stephens PJ, Ross JS, et al. Emergence of EGFR G724S mutation in EGFR-mutant lung adenocarcinoma post progression on osimertinib. *Lung Cancer* 2017;111:84–87.
- 47 dabrafenib: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s010lbl.pdf.
- 48 nintedanib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002569/WC500179973.pdf.
- 49 pembrolizumab: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s024lbl.pdf
- 50 Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540–1550.
- 51 Shukuya T, Carbone DP. Predictive Markers for the Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:976–988.
- 52 Dong ZY, Zhong WZ, Zhang XC, Su J, Xie Z, Liu SY, Tu HY, et al. Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2016.
- 53 nivolumab: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s041lbl.pdf
- 54 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–135.
- 55 atezolizumab. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761034s001lbl.pdf.
- 56 Bevacizumab. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125085s319lbl.pdf.
- 57 Bevacizumab-awwb. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761028s000lbl.pdf.
- 58 ramucirumab: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125477s011lbl.pdf.
- 59 necitumumab: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125547s000lbl.pdf
- 60 dasatinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021986s018lbl.pdf.

- 61 Sen B, Peng S, Tang X, Erickson HS, Galindo H, Mazumdar T, Stewart DJ, et al. Kinase-impaired BRAF mutations in lung cancer confer sensitivity to dasatinib. *Sci Transl Med* 2012;4:136ra170.
- 62 Kadcyla. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125427lbl.pdf.
- 63 trastuzumab:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103792s5337lbl.pdf
- 64 Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, Besse B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013;31:1997-2003.
- 65 Vemurafenib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf.
- 66 Vandetanib: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022405s010lbl.pdf
- 67 Cabozantinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208692s002lbl.pdf.
- 68 Cabozantinib:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203756s002lbl.pdf.
- 69 Sorafenib. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021923s016lbl.pdf.
- 70 Imielinski M, Greulich H, Kaplan B, Araujo L, Amann J, Horn L, Schiller J, et al. Oncogenic and sorafenib-sensitive ARAF mutations in lung adenocarcinoma. *J Clin Invest*. 2014 4;124(4):1582-6

附件七: 基因列表

A

ABCA1	ABCB1	ABCB4	ABCB11	ABCC1	ABCC2	ABCC3
ABCC4	ABCC5	ABCC6	ABCC9	ABCC11	ABCG1	ABCG2
ABL1	ABL2	ACADL	ACE	ACO1	ACO2	ACP5
ACPP	ACSM2A	ACSS2	ACTG1	ACTR8	ACVR1B	ACVR2A
ACVR2B	ACYP2	ADAM22	ADAM29	ADAMTSL1	ADAMTSL4	ADCY2
ADCY10	ADGRA2	ADH1B	ADH1C	ADHFE1	ADIPOQ	ADRB2
ADRB3	AFF1	AFF4	AGO1	AGTRAP	AHR	AIP
AKAP9	AKNA	AKR1B1	AKR1C2	AKR1C3	AKR1C4	AKT1
AKT2	AKT3	AKTIP	ALB	ALDH2	ALDOA	ALDOB
ALDOC	ALK	ALOX12-AS1	ALS2CL	AMER1	AMPD1	AMPH
ANK1	ANTXR2	AOX1	AP4B1-AS1	APAF1	APC	APCS
APEX1	APOB	APOE	AQP9	AR	ARAF	AREG
ARFRP1	ARHGAP9	ARHGAP19-SLIT1	ARHGEF7	ARID1A	ARID1B	ARID2
ARID5B	ARMS2	ARNT	ARRDC3	ASH1L	ASPM	ASXL1
ATAD3B	ATAD5	ATF1	ATIC	ATM	ATP5S	ATP7A
ATP7B	ATP10B	ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1
AXIN2	AXL	AZGP1	AZU1			

B

B2M	BAG1	BAIAP2L1	BAK1	BAP1	BARD1	BARX1
BAX	BAZ2B	BCAT1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL2L11
BCOR	BCORL1	BCR	BID	BIRC3	BIRC5	BLM
BMPR1A	BMX	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRD7
BRD9	BRINP1	BRINP3	BRIP1	BRWD1	BSG	BTG1
BTG2	BTK	BTN3A1	BTRC	BUB1	BUB1B	

C

C5ORF22	C8ORF34	C10ORF11	C10ORF55	C11ORF30	CA1	CA2
---------	---------	----------	----------	----------	-----	-----

C

CA4	CA9	CA13	CA14	CACNA2D2	CACNA2D4	CADM1
CALM3	CAMK2A	CAMK2N1	CANT1	CAPG	CARD11	CARS
CASC8	CASP2	CASP3	CASP7	CASP8	CASP9	CAV1
CBFB	CBL	CBLB	CBR3	CBX5	CBX7	CCBL1
CCDC178	CCL1	CCNA1	CCNA2	CCNB1	CCNB2	CCNB3
CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CCNE2	CD1D	CD28
CD40LG	CD44	CD47	CD55	CD68	CD74	CD79A
CD79B	CD180	CD274	CDA	CDC20B	CDC25A	CDC73
CDH1	CDH8	CDH19	CDK1	CDK2	CDK4	CDK6
CDK7	CDK8	CDK10	CDK12	CDKN1A	CDKN1B	CDKN1C
CDKN2A	CDKN2B-AS1	CDKN2C	CEBPA	CENPF	CEP57	CFH
CHD2	CHD4	CHEK1	CHEK2	CHST3	CHURC1-FNTB	CIC
CLEC1B	CLEC4G	CLIC1	CLIP1	CLK3	CLTC	CMPK1
CNOT1	COL1A1	COL1A2	COL4A1	COL4A5	COL6A2	COL11A1
COL18A1	COMT	CPA1	CPA2	CPA4	CPB2-AS1	CRABP2
CREB1	CREBBP	CRHBP	CRKL	CRLF2	CRTC1	CRYZ
CS	CSDE1	CSF1R	CSF2RB	CSF3R	CSMD3	CSNK1A1
CSNK2A1	CST6	CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CTNND1	CTSA
CTSD	CTSE	CTSS	CUL3	CXCL1	CXCL3	CXCL8
CXCR4	CXXC4	CYB561D2	CYBA	CYLD	CYP1A1	CYP1A2
CYP1B1	CYP2A6	CYP2A7	CYP2A13	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9
CYP2C19	CYP2D6	CYP2D7	CYP2E1	CYP2R1	CYP3A4	CYP3A5
CYP4B1	CYP19A1	CYP24A1	CYP46A1			

D

D2HGDH	DAB2IP	DAPK1	DAXX	DAZL	DCBLD1	DCK
DCTD	DCTN1	DDIT3	DDR1	DDR2	DDX6	DDX27
DENND1A	DERL3	DHFR	DICER1	DIDO1	DLAT	DLD
DLG4	DLG5	DLST	DMD	DNMT3A	DOCK2	DOT1L
DPEP1	DPYD	DROSHA	DSCAM	DSE	DST	DTYMK
DUSP2	DVL1					

E

E2F1	E2F7	ECT2L	EGF	EGFR	EGR1	EIF1AX
EIF3A	EIF4EBP1	ELMO1	EML4	ENO1	ENO2	ENO3
ENOSF1	EP300	EPAS1	EPCAM	EPHA2	EPHA3	EPHA4
EPHA5	EPHA7	EPHB1	EPHX1	EPHX2	EPRS	EPS15
ERAP2	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERC1	ERCC1	ERCC2
ERCC3	ERCC4	ERCC5	ERCC6	EREG	ERG	ERP44
ERRF1	ESR1	ESR2	ESRP1	ETF1	ETV1	ETV4
ETV5	ETV6	EWSR1	EXO1	EXT1	EXT2	EZH2
EZR						

F

FAM46C	FAM131B	FAM135B	FANCA	FANCC	FANCD2	FANCE
FANCF	FANCG	FANCL	FAP	FAS	FASLG	FASN
FAT1	FAT2	FAT3	FAT4	FBXO11	FBXW7	FCGR2A
FCGR3A	FCHSD1	FCN1	FCN2	FCRL1	FDPS	FECH
FES	FEV	FGD4	FGF3	FGF4	FGF6	FGF10
FGF14	FGF19	FGF23	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4
FH	FHIT	FIBCD1	FKBP4	FKBP5	FLCN	FLI1
FLT1	FLT3	FLT4	FMO3	FN1	FNTA	FOLH1
FOLR2	FOLR3	FOXA1	FOXL2	FOXM1	FOXO3	FOXP1
FPGS	FRAS1	FRS2	FTSJ2	FUBP1	FZD1	

G

G6PC	GABBR1	GABBR2	GABRA6	GAK	GALE	GALNS
GALNT12	GALNT14	GAPDH	GAPDHS	GARS	GATA1	GATA2
GATA3	GATA6	GCK	GDF7	GEMIN4	GGCT	GGH
GLB1	GLI1	GLI3	GLO1	GLRX	GLRX2	GNA11
GNA13	GNAQ	GNAS	GNAS-AS1	GOLGA5	GOPC	GPC1
GPC3	GPI	GPX5	GPX6	GRB7	GREM1	GRIK1
GRIN2A	GRM3	GRM8	GSK3B	GSN	GSR	GSS
GSTA1	GSTA3	GSTM1	GSTO1	GSTP1	GSTT1	GUSB

G

GXYLT1

H

H3F3AP4	H19	HADH	HAGH	HAL	HAS3	HAT1
HCN4	HDAC1	HDAC2	HDAC8	HERPUD1	HEXB	HGF
HIC1	HIF1A	HIP1	HIST1H3A	HIST1H3B	HIST1H3C	HIST1H3D
HIST1H3F	HIST1H3G	HIST1H3I	HIST1H3J	HIST1H4A	HK1	HK2
HK3	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DOA	HLA-DOB	HLA-DPA1
HLA-DQA1	HLA-DQB1	HLA-DRA	HLA-DRB1	HLA-F	HLA-G	HMGCR
HMGXB3	HN1	HNF1A	HNF1B	HNF4A	HNMT	HNRNPA2B1
HOOK3	HOTAIR	HOXA13	HOXB4	HOXB13	HOXC4	HPDL
HPGDS	HRAS	HSD3B1	HSD17B4	HSP90AA1	HSPA5	HSPA8

I

IDH1	IDH2	IDH3A	IDH3B	IDH3G	IFNL3	IGF1R
IGSF3	IGSF10	IKBKE	IKZF1	IKZF3	IL1B	IL1RL1
IL2	IL6ST	IL7R	IL13	IL16	IL17F	IL20RA
IL21R	IL23R	IMPDH1	ING1	ING2	ING3	ING5
INHBA	INHBA-AS1	INPP4B	INPP5D	INS-IGF2	IQGAP1	IRF1
IRF2	IRF4	IRS1	IRS2	ITCH	ITGA2B	ITGA4
ITGAE	ITGAV	ITGAX	ITGB2	ITPA		

J

JAG1	JAK1	JAK2	JAK3	JMJD6	JUN
------	------	------	------	-------	-----

K

KARS	KAT6A	KCNB2	KCNQ5	KDM4D	KDM5A	KDM5C
KDM6A	KDR	KEAP1	KEL	KHDRBS2	KIF5B	KIF15

K

KIT	KITLG	KLC1	KLF6	KLHL6	KLHL12	KLLN
KMO	KMT2A	KMT2B	KMT2C	KMT2D	KRAS	KRT8
KRT14	KRT18	KRT19	KSR2	KTN1		

L

L2HGDH	LAMP3	LANCL1-AS1	LARS2	LATS1	LDHA	LDHAL6A
LDHB	LDHC	LGALS3	LGALS3BP	LGR5	LIFR	LIG3
LIG4	LIMD1	LIN7A	LINC00403	LINC01425	LIPF	LMO1
LOC285628	LOC442028	LOC553103	LOC100131635	LOC100133286	LOC100507291	LOC100996325
LOC101927768	LOC101928414	LOC101928718	LOC101929089	LOC102724050	LRIG3	LRP1B
LRP2	LRP5	LRP6	LRRC4C	LSM14A	LTA4H	LTF
LY86	LY86-AS1	LY96	LYN	LZTR1		

M

MACC1	MAD1L1	MAGI2	MAGI3	MALAT1	MALT1	MAOB
MAP1B	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K3	MAP2K4	MAP2K7	MAP3K1
MAP3K4	MAP3K5	MAP3K7	MAP4K3	MAPK1	MAPK11	MAX
MBD4	MCL1	MCM4	MDH2	MDM2	MDM4	MECP2
MED12	MED12L	MED23	MEF2BNB-MEF2B	MEN1	MEP1B	MET
METAP1	MFSD11	MGAM	MGAT4A	MGMT	MIF	MIR423
MIR492	MIR548AZ	MIR1307	MITD1	MITF	MKI67	MKRN1
MLH1	MLH3	MLLT1	MLLT3	MLLT4	MLLT10	MMAB
MMP8	MMP9	MMP11	MMP13	MPL	MRE11A	MRPL13
MSH2	MSH3	MSH5	MSH6	MSN	MST1R	MTAP
MTBP	MTHFD1	MTHFR	MTOR	MTR	MTRR	MUTYH
MYBL2	MYC	MYCL	MYCN	MYD88	MYH9	MYO1E

N

NACC1	NAGA	NALCN	NAMPT	NAT2	NAV3	NBN
NBPF20	NCAM2	NCOA1	NCOR1	NEDD4	NEDD4L	NEK8

N

NEU2	NF1	NF2	NFASC	NFATC1	NFATC2	NFE2L2
NFKBIA	NKX2-1	NKX2-1-AS1	NLGN4X	NLRP3	NME1	NME2
NMRAL1	NNT	NOS3	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NPC1
NPFF	NPM1	NPY	NQO1	NQO2	NR1I2	NR1I3
NR3C1	NR3C2	NR4A3	NRAS	NRG1	NSD1	NT5C1A
NT5C2	NT5C3A	NTRK1	NTRK2	NTRK3	NUDC	NUDT2
NUDT15	NUP93	NUTM1				

O

OBSCN	OGDH	OGG1	OPRM1	OTOP1
-------	------	------	-------	-------

P

PACSIN2	PAH	PAK1	PAK2	PAK3	PALB2	PALLD
PAPD7	PARK2	PARP1	PARP2	PAX5	PBRM1	PC
PCK1	PCLO	PCM1	PCMTD1	PCNA	PDCD1	PDCD1LG2
PDE4B	PDE5A	PDE10A	PDE11A	PDGFA	PDGFB	PDGFRA
PDGFRB	PDHA1	PDHB	PDHX	PDIA2	PDK1	PDK2
PDK3	PDK4	PDP1	PDP2	PDPK1	PDPR	PDXK
PEG3	PFKFB1	PFKFB2	PFKFB3	PFKFB4	PFKL	PFKM
PFKP	PGAM1	PGK1	PGK2	PGR	PHF8	PHKA2
PHKG2	PHOX2B	PI4KA	PIK3C2B	PIK3C3	PIK3CA	PIK3CB
PIK3CG	PIK3R1	PIK3R2	PIM1	PINLYP	PKD1	PKD2
PKHD1	PKLR	PKM	PLA2G7	PLAG1	PLAT	PLAUR
PLCB3	PLCG2	PLK1	PLXNC1	PMEL	PML	PMM2
PMS1	PMS2	PNMT	PNP	POFUT2	POLB	POLD1
POLE	POLH	POLK	POLR2F	POLR3H	PON1	POT1
POU5F1	PPARD	PPARG	PPFIBP1	PPHLN1	PPIF	PPIP5K2
PPM1D	PPM1E	PPP2CA	PPP2CB	PPP2R1A	PPP2R1B	PPP2R5D
PRDM1	PRDM2	PRDX4	PREP	PREX2	PRF1	PRKACA
PRKAR1A	PRKCB	PRKCE	PRKCI	PRKDC	PROKR2	PRSS1
PRSS8	PSMA8	PTCH1	PTEN	PTGES	PTGR1	PTGS2

P

PTK2	PTPN1	PTPN11	PTPN23	PTPRB	PTPRD	PTPRG
PTPRK	PTPRM	PTPRT	PTTG1	PUS1	PVT1	PYGL
PYGM	PYROXD1					

Q

QKI

R

RAB27A	RAC1	RAC2	RAD50	RAD51	RAD51B	RAD51C
RAD51L3-RFFL	RAD52	RAF1	RALA	RALB	RAMP3	RAN
RANBP2	RARA	RARB	RARG	RASAL1	RASGRF1	RASGRF2
RASSF1	RB1	RBFOX1	RBM10	RBP4	RECQL	RECQL4
RELA	RET	REV3L	RGS5	RHBDF2	RHEB	RHOA
RHOBTB2	RHOC	RICTOR	RIPK2	RNASE2	RNF43	RNF128
RNF146	ROCK1	RORC	ROS1	RPS6KA3	RPS6KB1	RPS6KC1
RPTOR	RRAS2	RRM1	RRM2	RSPO1	RTEL1	RUNDC3B
RUNX1	RUNX1T1	RUNX3	RUSC1	RXRA	RYR2	

S

S100A4	SAMD9L	SBDS	SCD	SCN10A	SCUBE2	SDC4
SDCBP	SDHA	SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD	SELE
SELL	SEMA3B	SEMA3C	SEMA3F	SEN3-EIF4A1	SENP5	SEPT9
SERP2	SERPINA3	SERPINA7	SERPIN3	SETBP1	SETD1B	SETD2
SETD3	SETD6	SF3B1	SFN	SFRP1	SFRP2	SGK1
SH2B3	SH2D1A	SH2D5	SH3GL2	SHISA5	SHMT1	SHOX
SIGLEC7	SIRPA	SIRT2	SLC5A8	SLC6A4	SLC7A8	SLC9A9
SLC10A1	SLC10A2	SLC16A1	SLC16A3	SLC16A7	SLC16A8	SLC19A1
SLC22A1	SLC22A2	SLC22A12	SLC22A16	SLC28A1	SLC28A2	SLC28A3
SLC29A1	SLC31A1	SLC34A2	SLC45A3	SLCO1A2	SLCO1B1	SLCO1B3
SLIT1	SLIT2	SLX4	SMAD2	SMAD3	SMAD4	SMAD7

S

SMARCA1	SMARCA4	SMARCB1	SMN1	SMO	SMS	SMYD2
SNAPC5	SNCAIP	SNRNP200	SOCS1	SOD2	SOS2	SOX2-OT
SOX9	SOX17	SPAG17	SPECC1L-ADORA2A	SPEN	SPG7	SPOP
SPRY2	SPRY4	SPTA1	SRC	SRCAP	SRGAP3	SRSF2
SRXN1	ST14	STAG2	STAT1	STAT2	STAT3	STAT4
STAT5A	STAT5B	STAT6	STIM1	STK11	STMN1	STOML1
STON1-GTF2A1L	STRADA	STRN	STS	STT3A	STX5	SUCLA2
SUCLG1	SUCLG2	SUFU	SULT1C4	SULT2B1	SUMO1	SUV39H2
SUZ12	SVIL	SYK	SYN1	SYN3	SYNE1	SYNPO2

T

TAB1	TACC1	TACC3	TAF1	TAF9	TANC1	TARBP2
TBC1D8B	TBC1D20	TBX3	TBX5	TCF4	TCF7L2	TCL1A
TCN1	TEK	TEP1	TERT	TES	TET2	TEX14
TFF1	TFG	TGFB1	TGFBR1	TGFBR2	TGFBR3	TGM2
TH2LCRR	THADA	THRA	THRB	TIGD6	TIMM23B	TKT
TLR2	TLR4	TM6SF1	TMEM51	TMEM99	TMEM127	TMEM147-AS1
TMEM170A	TMPRSS2	TNFAIP3	TNFRSF10B	TNFRSF10D	TNFRSF11A	TNFRSF11B
TNFRSF14	TNFRSF19	TNFSF11	TNFSF14	TNNC1	TNRC6A	TNRC6B
TOMM40L	TOP1	TOP2A	TOP2B	TP53	TP73	TPBG
TPH2	TPI1	TPM3	TPM4	TPMT	TPP1	TRAM2-AS1
TRIM24	TRIM27	TRIM33	TRMT61B	TRPS1	TRPV4	TRRAP
TSC1	TSC2	TSG1	TSG101	TSHR	TSPAN31	TSPYL2
TTF1	TTK	TTLL2	TTLL5	TTR	TUBB1	TUBB3
TUBD1	TYMP	TYMS	TYMSOS	TYRO3		

U

U2AF1	UBA1	UBC	UBE2D1	UBE2D2	UBE2I	UBE3C
UBR3	UBR5	UGT1A7	UGT1A8	UGT8	ULBP3	ULK3
UMPS	UPP1	USP6	USP9X	USP25	UTY	

V

VEGFA

VEGFC

VHL

VRK2

VWF

W

WARS

WAS

WEE1

WISP3

WNT1

WNT4

WNT11

WRAP53

WRN

WT1

WWP1

X

XBP1

XDH

XIRP1

XPA

XPC

XPO1

XPO5

XRCC1

XRCC3

XRCC4

XRCC5

XRCC6

Y

YAP1

Z

ZADH2

ZBTB2

ZBTB17

ZC3H13

ZFHX3

ZFHX4

ZIC3

ZMIZ1

ZMIZ1-AS1

ZMYND10

ZNF2

ZNF189

ZNF217

ZNF226

ZNF276

ZNF331

ZNF423

ZNF444

ZNF483

ZNF521

ZNF703

ZNRF3

ZRSR2

▶ 基因检测报告说明

- 01 ▶ 本次报告结果只对本次送检样本负责，请妥善保管该报告，由于个人原因造成信息外泄，本实验室概不负责。
- 02 ▶ 实验室已依据CAP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组织的相关室间质评。
- 03 ▶ 检测报告为实验性、研究性监测，仅为受检者相关疾病的临床诊疗提供参考，不作为临床诊疗的依据。受检者请遵医嘱，不可据此自行修改治疗方案。
- 04 ▶ 若因采样过程中的操作失误或个人原因导致标本质检不合格，无法进行下一步检测或结果无法分析，请重复送样。
- 05 ▶ 对检测报告有任何疑问，请在收到结果后7个工作日内与我们联系。
- 06 ▶ 本检测报告仅针对检测基因列表中的基因进行分析，并未涵盖其它基因及突变位点。因此当本次检测结果为阴性时，并不能完全排除受检者带有其它基因突变位点。随着科技的发展和研究的深入，将有更全面的基因位点检测服务应用于临床，从而更好地为广大群众及患者服务。
- 07 ▶ 请认真阅读并遵照《知情同意书》的内容执行。

臻和（北京）科技有限公司

公司地址：北京市海淀区花园北路35号健康智谷