



世和 1 号[®]全景癌症基因检测报告

1. 检测者基本信息	2
2. 世和 1 号 [®] 检测结果总览	3
3. 肿瘤突变负荷(TMB)及分布	6
4. NCCN 指南建议检测基因	8
5. 用药及预后综合咨询	9
6. 遗传风险相关突变	15
7. 突变基因简介及突变解读	16
8. 现有临床试验参考	23
9. 样本质控情况	24
附录 A: NCCN 建议检测基因突变解读	
附录 B: 肿瘤靶向及化疗用药概览	
附录 C: 肿瘤用药相关基因突变汇总	
附录 D: 422 基因列表	

Precision Care for Better Life.

姓名：赵福兰

报告日期：2017年11月16日

1. 检测者基本信息

姓名：赵福兰	订单号：00027947
出生日期：1937年11月01日	性别：女
身份证号码：-	联系电话：13857886701

样本来源：宁波市第二医院	
样本类型：EDTA 抗凝血，新鲜组织（左肺采样）	
采样日期：2017年10月20日（EDTA 抗凝血）， 2017年10月19日（新鲜组织）	医院样本号：-
收样日期：2017年10月21日（EDTA 抗凝血）， 2017年10月21日（新鲜组织）	内部样本号：B17102180465， T17102180467
报告日期：2017年11月16日	

癌症种类：2017年确诊肺癌IV期。
家族病史：无。
用药史：无。

2. 世和 1 号® 检测结果总览

检测范围：完整覆盖 422 基因全外显子、部分融合相关内含子区域、可变剪切区域共约 1.2Mb 个碱基位点及 22 个微卫星区域。本检测结果还可提示患者肿瘤突变负荷（TMB）、错配修复（MMR）相关基因状态、MSI 状态和遗传风险。

检测平台： Illumina Hiseq

参考基因组： GRCh37/hg19

肿瘤特有突变*	突变型	丰度*
	ARID1A 基因: S103W 突变	30.8%
	ARID1B 基因: S1949F 突变	13.6%
	ASXL1 基因: G742V 突变	20.7%
	ATR 基因: K525Q 突变,	15.4%
	ATR 基因: Q1108X 截短突变	15%
	BARD1 基因: L618F 突变	3.6%
	BRCA2 基因: P143T 突变	5.6%
	CCND1(CyclinD1)基因: E276X 截短突变	29.8%
	CDK4 基因: 基因扩增	10 倍
	CDKN1A 基因: D52N 突变	4.4%
	CDKN1B 基因: P155S 突变,	26.1%
	CDKN1B 基因: Q186H 突变	11.5%
	CHD4 基因: E1658K 突变	11.4%
	CHEK1 基因: H73Y 突变	16.5%
	CREBBP 基因: E1007X 截短突变	10.2%
	CYP2D6 基因: E295X 截短突变	13.4%
	DAXX 基因: E536K 突变	16.2%
	EPHA2 基因: F925L 突变	1.3%
	EPHA3 基因: G584C 突变	37.6%
	FANCA 基因: D1424H 突变	12.7%
	FAT1 基因: E2948K 突变	19.2%
	FGF19 基因: C5X 截短突变	25%
	FGFR3 基因: F591L 突变	21.6%
	GRM3 基因: R235H 突变	13.3%
	GRM8 基因: L98V 突变	14.7%

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

HGF 基因: R181G 突变	10.6%
IGF1R 基因: E94D 突变	15.2%
KDR(VEGFR2)基因: T577A 突变	17.6%
KEAP1 基因: A510fs 插入移码突变	32.8%
KMT2A(MLL)基因: I2083M 突变	12.3%
PAK3 基因: K321fs 缺失移码突变	26.3%
PIK3CA 基因: E545K 第 9 外显子突变	14.1%
RAD51C 基因: Q340E 突变	15.3%
SDHC 基因: Q21K 突变	2.3%
SETD2 基因: R1089L 突变	36.9%
SGK1 基因: S89C 突变	8.7%
SMARCA4 基因: E1571X 截短突变,	30.4%
SMARCA4 基因: E128Q 突变	2.2%
TP53 基因: 单拷贝数缺失	单拷贝数缺失
ZNF217 基因: R164T 突变	4.2%
ZNF703 基因: S397C 突变	6%

胚系突变*	突变型	ACMG 分级
	JAK3 基因: Q501H 杂合种系突变	意义不明确的

药物代谢相关酶类多态性	突变型
	CYP3A5 基因: CYP3A5*3 纯合多态性
	DPYD 基因: R29C 杂合多态性,
	DPYD 基因: I543V 杂合多态性
	ERCC1 基因: N118N 纯合多态性
	GSTM1 基因: 纯合缺失多态性
	GSTP1 基因: I105V 杂合多态性
	MTHFR 基因: A222V 纯合多态性
	XRCC1 基因: Q399R 纯合多态性

MMR 相关基因突变	MSI 状态
无	阴性

注

1. 肿瘤特有突变：仅肿瘤细胞中含有该突变，不具有遗传性，在人群中突变频率低，突变意义见本报告“突变基因简介及突变解读”部分，报告中仅体现送检样本检测到针对临床用药、肿瘤形成和发展以及蛋白影响明确或生物学预测存在影响的突变。

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

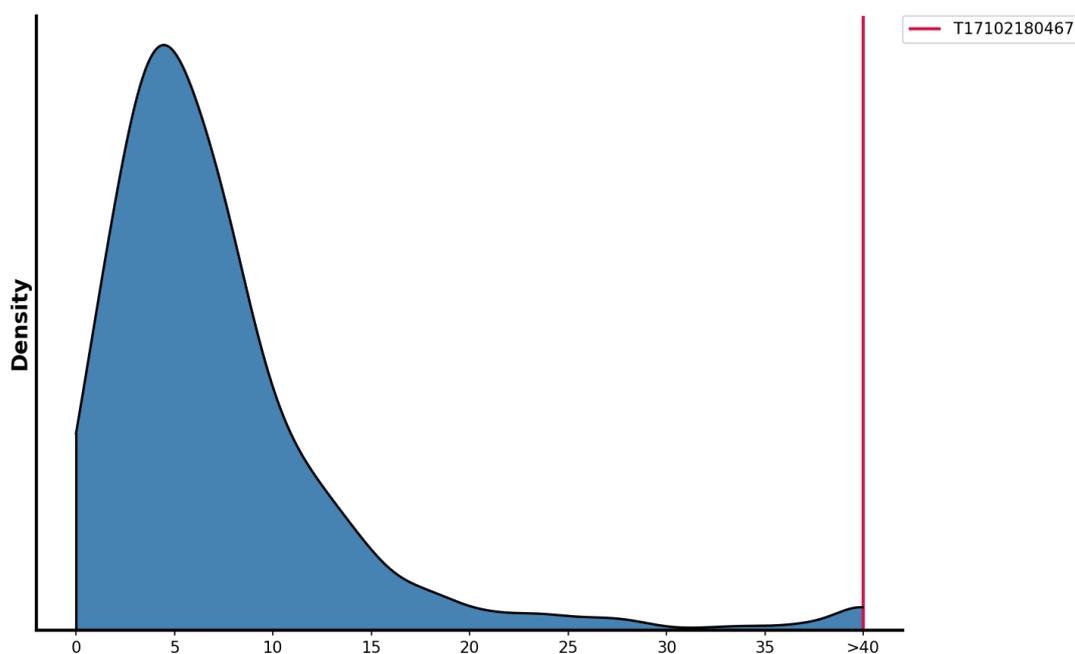
2. 突变丰度：在该位点所有的等位基因中，突变的等位基因的占比（相对野生型等位基因）。如突变丰度5%意为该位点含有5%的突变等位基因和95%的野生型等位基因。
3. 胚系突变：胚系突变是指在胚胎发育时已经携带的突变，存在于生殖细胞内具有遗传性，构成人与人的遗传多样性，人体的所有细胞均应带有一致的胚系突变；但并非所有胚系突变具有致病性，本报告只列出意义明确的胚系突变，具体意义解读见本报告“突变基因简介及突变解读”部分。胚系突变致病性的判断参照美国医学遗传学和基因组学学院（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）相关指南，分为5级，分别为“致病的”、“可能致病的”、“意义不明确的”、“可能良性的”和“良性的”。
4. 非致病性（良性）突变可能不包含于报告“突变基因简介及突变解读”中。
5. MSI状态：检测内容涵盖22个微卫星位点，每个微卫星记录其与参考基因组（hg19）相比，不同插入或缺失的等位基因数目，以健康人群建立各微卫星基线，对MSI状态进行评估。
6. 本报告仅对送检样品检测负责，结果仅供医生参考，不作为临床诊断的依据，如有疑问请于报告出具后三个工作日内咨询。

3. 肿瘤突变负荷(TMB)及分布

世和 1 号®运用自主研发的 422 基因探针，完整覆盖 422 基因的全外显子、部分内含子区域及可变剪切区域，涵盖约 1.2Mb 碱基，全面有效的覆盖确保了 TMB 检测结果的真实可靠。

世和基因目前已积累万例以上基于中国人自己的实体瘤 TMB 数据库，并按照较为公认的四分位法区分 TMB 高/低人群，当患者 TMB 位于前 25%时，有一定可能增加免疫药物获益的几率。

样本号	TMB*	在实体瘤中的排序
T17102180467	43.3 个突变/Mb	前 2.1%



注

1. 什么是TMB？TMB (Tumor Mutational Burden) 为肿瘤突变负荷，其定义为肿瘤基因组中平均 1Mb (100万个碱基) 范围内所含体细胞突变的数量，单位为个突变/Mb[1]，不包括多态性 (SNP)、胚系突变 (Germline)、拷贝数变异 (CNV) 和融合 (SV)。Colin Pritchard等[2]在2017 ASCO会议中指出TMB准确性与检测基因覆盖区域大小相关，覆盖区域1kb-200kb的热点测序无法预测免疫疗效，覆盖200以上基因全外显子，1Mb左右的TMB检测才能有效预测免疫疗效。

2. TMB检测有何意义？近几年黑色素瘤、肺癌和肠癌的免疫治疗研究显示，TMB高的肿瘤患者免疫治疗响应率更好[3]。因此，TMB是肿瘤患者免疫治疗较好的预测因子。Solange Peters等在2016年ASCO会议中回顾性研究显示，Nivolumab治疗NSCLC在高TMB患者中客观响应率达到47%，中位无进展生存期 (mPFS) 达到9.7个月，而低TMB患者客观响应率为23%，中位PFS仅为4.1个月[4]。M. Kowanetz等在 2016 年 ESMO 上报道了一篇使用 454 例来自三项 II 期 Atezoliaumab 治疗晚期NSCLC，通过多基因 (315基因) 检测，结果显示高TMB人群同样获益显著[5]。

3. 如何判断TMB高/低？目前已发表的TMB数据大都基于欧美人群，而判断TMB高/低的方法目前较为公认的是三分位法和四分位法，即在同一癌种的TMB数据库中，前1/3或者1/4的人群为高TMB。当患者为高TMB人群时，有一定可能增加免疫药物获益的

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

几率[6]。另外，不同实体肿瘤突变负荷有一定差异，比如胰腺癌、肉瘤、肝癌等突变负荷一般较低，而黑色素瘤一般较高，因此我们的实体瘤数据库对于突变负荷较低/较高的肿瘤仅做客观参考。

4. 多个样本TMB如何计算？世和基因每个样本单独计算TMB值。送检多个样本时，以最新穿刺/手术的肿瘤组织为首选依据，其次为胸腹水/脑脊液ctDNA样本。由于血液ctDNA检测影响因素多，在一定程度上无法反映真实的TMB情况，只有当缺乏组织/体液样本时才考虑血浆ctDNA计算TMB。

5. TMB值预测免疫治疗疗效处于临床研究阶段，临床证据尚不充分，具体治疗方案由医生和病人共同决定，本报告仅作参考。

4. NCCN 指南建议检测基因

基因	检测的变异类型	检测结果
EGFR	突变/插入/缺失/融合/拷贝数变异	未检测到
ALK	融合/突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检测到
RET	融合/突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检测到
ROS1	融合/突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检测到
MET	突变/插入/缺失/融合/拷贝数变异	未检测到
ERBB2(HER2)	突变/插入/缺失/融合/拷贝数变异	未检测到
KRAS	突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检测到
BRAF	突变/插入/缺失/融合/拷贝数变异	未检测到

注:

1. 世和 1 号产品检测区域覆盖 422 基因的所有外显子、部分内含子区域及可变剪切区域的所有突变类型（点突变、插入缺失突变、拷贝数变异以及融合突变），全部 422 基因的阳性突变结果见“世和 1 号® 检测结果总览”，本部分“NCCN 指南建议检测基因”只列出了 NCCN 指南建议检测的 8 个肺癌相关基因。
2. ALK 基因: 检测内容涵盖但不限于重排断裂位点位于第 19 内含子区融合，克唑替尼耐药突变 L1152R、C1156Y、F1174C/L、I1171T/S/N、L1196M、G1202R、S1206Y、I1151Tins 等以及拷贝数变异。
3. BRAF 基因: 检测内容涵盖但不限于 V600E/K、L590F/R、K601E/N、G442S、G464V、Y472C、N581S、D594E/G、L597V/S/R 等突变以及拷贝数变异。
4. EGFR 基因: 检测内容涵盖但不限于 E19del、E20ins、L858R、T790M、L861Q、G719A、S768I、C797S、L718Q/V 等突变以及拷贝数变异。
5. ERBB2(HER2)基因: 检测内容涵盖但不限于 E20ins，S310F/Y、L755S、R893C、C311R、E321G、C334S、V659E、D769H/Y、G776L/V、V777L、V842I、R678Q、G309A/E 等突变以及拷贝数变异。
6. KRAS 基因: 检测内容涵盖但不限于第 2、3、4 外显子区 G12C/D、G13C/D、Q61K、A146T 等突变以及拷贝数变异。
7. MET 基因: 检测内容涵盖但不限于 D1028N、c.G3082+1A、c.2942-20_2942-1del 等可引起 MET 基因第 14 外显子跳读的突变以及拷贝数变异。
8. RET 基因: 检测内容涵盖但不限于重排位点位于第 9、10、11 内含子区融合，R833C、M918T 等突变以及拷贝数变异。
9. ROS1 基因: 检测内容涵盖但不限于重排位点位于第 33、34、35 内含子区融合，G2032R 耐药位点等突变以及拷贝数变异。
10. NCCN 指南建议检测的肺腺癌相关基因突变解读及 FDA 批准的本癌种的药物详见附录 A。
11. 患者检测结果的个性化解读详见“突变基因简介及突变解读”部分。

5. 用药及预后综合咨询

5.1 靶向药物

I: 基因突变对应有 FDA/CFDA 批准、NCCN 指南建议或处于临床试验阶段的本癌种药物			
基因突变	FDA/CFDA 批准药物	临床试验药物	意义解读
-	-	-	-

II: 基因突变对应有 FDA/CFDA 批准的其他癌种药物		
基因突变	FDA/CFDA 批准药物	意义解读
PIK3CA 基因 E545K 第 9 外显子突变	Everolimus 依维莫司 Temsirolimus 替西罗莫司	可能参与肿瘤的发生发展，并可能降低 EGFR、ERBB2 靶向药物敏感性，但临床证据尚不充分；可能增加 PI3K、AKT、mTOR 通路抑制剂药物敏感性

III: 无对应推荐用药，但意义明确基因突变	
基因突变	意义解读
ATR 基因 Q1108X 截短突变	可能参与肿瘤的发生发展
CDK4 基因 基因扩增	可能参与肿瘤的发生发展
CREBBP 基因 E1007X 截短突变	可能参与肿瘤的发生发展
CYP2D6 基因 E295X 截短突变	可能参与肿瘤的发生发展，并可能降低他莫昔芬等药物疗效
KEAP1 基因 A510fs 插入移码突变	可能参与肿瘤的发生发展
SMARCA4 基因 E1571X 截短突变	可能参与肿瘤的发生发展

IV: 其他突变	
基因突变	意义解读
ARID1A 基因	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展

S103W 突变	
ARID1B 基因 S1949F 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
ASXL1 基因 G742V 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
ATR 基因 K525Q 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
BARD1 基因 L618F 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
BRCA2 基因 P143T 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
CCND1(CyclinD1)基因 E276X 截短突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
CDKN1A 基因 D52N 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
CDKN1B 基因 P155S 突变, Q186H 突变	具体突变意义均未知，可能参与肿瘤的发生发展
CHD4 基因 E1658K 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
CHEK1 基因 H73Y 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
DAXX 基因 E536K 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
EPHA2 基因 F925L 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
EPHA3 基因 G584C 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
FANCA 基因 D1424H 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
FAT1 基因 E2948K 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

FGF19 基因 C5X 截短突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
FGFR3 基因 F591L 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
GRM3 基因 R235H 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
GRM8 基因 L98V 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
HGF 基因 R181G 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
IGF1R 基因 E94D 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
KDR(VEGFR2)基因 T577A 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
KMT2A(MLL)基因 I2083M 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
PAK3 基因 K321fs 缺失移码突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
RAD51C 基因 Q340E 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
SDHC 基因 Q21K 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
SETD2 基因 R1089L 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
SGK1 基因 S89C 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
SMARCA4 基因 E128Q 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
ZNF217 基因 R164T 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展
ZNF703 基因 S397C 突变	具体突变意义未知，可能参与肿瘤的发生发展

注:

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

1. 本报告中参考药物并非按照疗效排序。
2. 本报告中列出的相关参考药物（下划线标注）可能在不同病人身上产生不同程度的疗效。具体治疗方案由医生和病人根据病人病史/用药史共同决定, 本报告仅作参考。

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

5.2 化疗药物

肺癌	其他肿瘤	基因突变	预测
铂类 (顺铂、卡铂、奥沙利铂等)		未检测到BRCA1 基因扩增	不影响疗效
		ERCC1基因多态性突变	疗效可能较 ERCC1 野生型好
		未检测到ERCC2基因多态性突变	不影响疗效
		GSTM1基因纯合缺失多态性	疗效可能较 GSTM1 野生型好
		GSTP1基因多态性突变	疗效可能较 GSTP1 野生型好
		未检测到GSTT1基因纯合缺失多态性	不影响疗效
		XRCC1 Q399R纯合多态性	疗效可能较 XRCC1 野生型好
		TP53基因失活/缺失突变	疗效可能较 TP53 野生型差
伊立替康		未检测到TOP1基因扩增/突变	不影响疗效
		未检测到UGT1A1*6多态性突变	不增加毒副作用
		未检测到UGT1A1*28多态性突变	不增加毒副作用
紫杉类		未检测到BRCA1基因扩增	不影响疗效
		未检测到STMN1基因扩增	不影响疗效
		未检测到TEKT4基因A541G突变	不影响疗效
		未检测到TEKT4基因A547G突变	不影响疗效
		未检测到TUBB3基因扩增	不影响疗效
吉西他滨		未检测到CDA基因多态性突变	不增加毒副作用
		未检测到RRM1基因扩增	不影响疗效
长春碱类		未检测到BRCA1基因扩增	不影响疗效
		未检测到BRCA1基因失活/缺失突变	不影响疗效
		未检测到STMN1基因扩增	不影响疗效
		未检测到TUBB3基因扩增	不影响疗效
依托泊苷		未检测到TOP2A基因扩增	不影响疗效
		未检测到UGT1A1*6多态性突变	不增加毒副作用
		未检测到UGT1A1*28多态性突变	不增加毒副作用
		未检测到CYP3A4*4基因多态性	不增加毒副作用
培美曲塞		未检测到TYMS 3R/3R多态性突变	不影响疗效
		未检测到TYMS -6bp/-6bp多态性突变	不影响疗效
		未检测到TTF1基因扩增	不影响疗效
拓扑替康		未检测到TOP1(TOPO I)基因扩增	不影响疗效

姓名：赵福兰

报告日期：2017年11月16日

肺癌	其他肿瘤	基因突变	预测
环磷酰胺		未检测到CYP2B6*6基因纯合多态性	不增加毒副作用
		未检测到CYP2C9*3基因纯合多态性	不影响疗效
		未检测到CYP2C19*2基因纯合多态性	不影响疗效
萘环类 (阿霉素等)		未检测到TOP2A基因扩增	不影响疗效
		GSTP1基因多态性突变	疗效可能较 GSTP1 野生型好
		未检测到MDM2基因扩增	不影响疗效
替莫唑胺		未检测到IDH1基因4、5外显子突变	不影响疗效
		未检测到IDH2基因4外显子突变	不影响疗效
		未检测到MGMT基因扩增	不影响疗效
		未检测到MGMT基因失活	不影响疗效
	丝裂霉素	未检测到NQO1基因C465T多态性	不影响疗效
		未检测到NQO1基因C559T多态性	不影响疗效
	氟尿嘧啶类 (5-FU、卡培他滨等)	MTHFR基因多态性突变	疗效可能较 MTHFR 野生型好
		未检测到TYMS 3R/3R多态性突变	不影响疗效
		未检测到TYMS -6bp/-6bp多态性突变	不影响疗效
		DPYD基因多态性突变	毒副作用可能增加
		TP53基因失活/缺失突变	疗效可能较 TP53 野生型差
	氨甲喋呤	MTHFR基因多态性突变	毒副作用可能增加
		未检测到DHFR基因C829T多态性	不影响疗效
	巯嘌呤类	未检测到TPMT基因多态性突变	不增加毒副作用

注：

1. 高亮区域为送检样本中检测到可能影响化疗疗效或毒副作用的突变。
2. 本报告中参考药物并非按照疗效排序，“其他肿瘤”下所列药物为跨适应症用药，仅供医生参考。

检测化疗相关基因总列表

BRCA1	CDA	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C9	CYP3A4
DHFR	DPYD	ERCC1	ERCC2	GSTM1	GSTP1
GSTT1	IDH1	IDH2	MDM2	MGMT	MTHFR
NQO1	RRM1	STMN1	TEKT4	TOP1	TOP2A
TP53	TPMT	TTF1	TUBB3	TYMS	UGT1A1
XRCC1	-	-	-	-	-

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

6. 遗传风险相关突变

突变基因	具体建议
-	-

注：标红胚系突变为根据数据库或研究文献综合判断可能与发生风险相关的突变，但由于文献研究或数据库预测的局限性，肿瘤发生风险影响评估仅供参考，不作为临床预测唯一依据。

7. 突变基因简介及突变解读

突变基因生物学特点与功能	常见突变与肿瘤	突变结果及个性化解读
ATR基因 NM_001184.3 p.Q1108X (c.C3322T)		
<p>ATR 基因编码一类丝/苏氨酸蛋白激酶，其主要功能为检测 DNA 损伤，在基因毒性如电离辐射、紫外线、DNA 复制失速时激活检查点信号。同时可调控 BRCA1、CHEK1、MCM2、RAD17 和 TP53 等抑癌基因编码蛋白磷酸化过程，共同抑制 DNA 复制和有丝分裂，促进 DNA 修复、重组和细胞凋亡。ATR 基因为 FANCD2 泛素化所必须，对维护基因组关键位点稳定性和中心体复制调控等进程中起到关键作用。</p>	<p>ATR基因的异常与遗传类型的癌症如咽喉癌有关。突变引起塞克尔综合征（乌头侏儒症），导致胎儿宫内发育迟缓，耳位低，髋关节和肘关节脱位，精神发育迟缓，鸟嘴状鼻。在18例大肠和乳腺癌组织中发现缺失突变 p.I774fs-5 (c.2320delA)，导致阅读框移位。</p>	<p>患者送检样本中检测到ATR基因第16外显子单碱基置换引起的Q1108X截短突变，可导致终止密码子提前编码，产生截短蛋白，可能导致DNA修复功能丧失，通过积累DNA损伤等过程，参与肿瘤的发生发展[7]。</p>
CDK4基因 NM_000075.3 基因扩增		
<p>CDK4 分子是一种细胞周期依赖性激酶，是细胞周期 G1-S 期的调控中心。CDK4 蛋白在 G1 中后期呈表达高峰并与细胞周期蛋白 D1 (CD1) 结合成复合体而被激活，介导 Rb 基因产物磷酸化，从而促进细胞 G1-S 期的转化和细胞增殖。</p>	<p>CDK4 基因在多种人类肿瘤中都被异常激活，其中包括乳腺癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、肺癌、结直肠癌、胃癌等。CDK4 基因与肿瘤相关突变为基因扩增，引起蛋白的过表达。CDK4 表达与恶性肿瘤生物学行为和预后存在较密切关系。</p>	<p>患者送检样本中检测到CDK4基因较野生型发生扩增，引起CDK4细胞周期蛋白激酶过表达，促进细胞周期运转和增殖，可能参与肿瘤的发生发展[8]。</p>
CREBBP 基因 NM_004380.2 p.E1007X (c.G3019T)		
<p>CREBBP 基因又称 CBP，基因在生物体内广泛表达，参与多种不同转录因子的转录辅助激活，在胚胎发育、生长控制，及染色体重塑偶联的转录因子识别功能的生理平衡调节中起到重要作用。CREB 结合蛋白本身具有组蛋白乙酰转移酶活性，可作为转录复合体与相关蛋白互作的支架。REBBP 基因突变与 Rubinstein-Taybi 综合症相关，而涉及 CREBBP 基因的染色体易位则与急性白血病的发生相关。</p>	<p>CREBBP 的缺失或染色体重排与急性白血病相关，包括 M4 急性非淋巴细胞白血病 (M4 ANLL) 中染色体易位 t(8;16)(p11;p13) 形成的 KAT6A-CBP 融合基因及 t(10;16)(q22;p13) 易位形成的 MYST4-CBP 融合基因，以及治疗性相关急性非淋巴细胞白血病 (t-ANLL) 中由易位 t(11;16)(q23;p13) 形成的 MLL-CBP 融合基因，可通过抑制 RUNX1 介导的转录活动诱导白血病的发生。B细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL) 中存在使 CREBBP 基因失活的染色体结构异常，影响 CREB 结合蛋白 HAT 结构域剂量，引发淋巴瘤的形成。CREBBP 基因突变可阻断药物治疗中关键 DNA 靶点的乙酰化，导致细胞出现药物抑制，助长急性白血病的复发，影响癌症治疗。</p>	<p>患者送检样本中检测到CREBBP基因第15外显子单碱基置换引起的E1007X截短突变，该突变可引起终止密码子的提前编码，产生不含后续结构域的截短蛋白，进而导致CREB结合蛋白转录辅助激活功能缺陷，通过降低基因转录调控功能，促进细胞生长及增殖等过程，参与肿瘤发生发展[9]。</p>

突变基因生物学特点与功能	常见突变与肿瘤	突变结果及个性化解读
<p>CYP2D6 基因 NM_001025161.2 p.E295X (c.G883T)</p>		
<p>CYP2D6 作为一种重要酶类，能够催化 TAM 的体内消除的限速反应。CYP2D6*10 与绝经后 ER 阳性乳腺癌患者的术后 TAM 内分泌治疗的生存情况具有相关性，可作为绝经后乳腺癌患者他莫昔芬(tamoxifen, TAM)疗效和预后估计的临床预测指标。</p>	<p>药物基因组学研究表明，CYP2D6 基因的遗传变异可影响他莫昔芬(TAM)的活性代谢产物的血清学浓度，故 CYP2D6 基因型可用于指导个体化的 TAM 内分泌治疗，特别是有助于早期确定那些无功能的或存在严重功能损害的 CYP2D6 变异体避免无效用药。因此，美国 FDA 建议患者在接受他莫昔芬治疗前首先对 CYP2D6 的基因型进行检测。</p>	<p>患者送检样本中检测到CYP2D6基因第6外显子单碱基置换引起的E295X截短突变，该突变可引起终止密码子的提前编码，产生截短蛋白，导致其编码的P450酶活性丧失，继而通过影响他莫昔芬等药物代谢及有效成分的积累，降低其药物疗效[10]。</p>
<p>CYP3A5基因 NM_000777.3 CYP3A5*3 纯合多态性</p>		
<p>CYP3A5 又称为 PCN3 基因，编码细胞色素 P450 超家族成员，为单加氧酶，参与 NADPH 依赖电子传递途径，可氧化各种结构上无关的化合物，包括类固醇、脂肪酸和甾生素。CYP3A 酶是肝脏中最丰富表达的细胞色素 P450 酶，负责 50%以上的药物代谢。</p>	<p>CYP3A5 基因参与多种药物代谢，包括抗雌激素药物他莫昔芬，抗癌药物伊立替康、多西他赛，长春碱类等。CYP3A5 基因的变异频率具有种族特异性。CYP3A5*1 是唯一可产生高水平的 CYP3A5 mRNA 和蛋白的多态性。CYP3A5*3(rs776746, 6986A>G) 和 CYP3A5*6(rs10264272, 14690G>A 或 30597G>A)多态性均可产生截短且非功能性的蛋白，进而影响药物代谢，产生毒副作用。</p>	<p>CYP3A5基因q.A6986G纯合突变是由单核苷酸多态性rs776746(又称CYP3A5*3)引起的第3内含子剪切缺失突变。相对于AA野生型，AG杂合和GG纯合基因型均可产生截短且非功能性的CYP3A5蛋白，影响药物代谢，增加舒尼替尼等药物的毒副作用[11]。</p>
<p>DPYD 基因 NM_000110.3 p.R29C (c.C85T), p.I543V (c.A1627G)</p>		
<p>DPYD 作为 5-FU 分解过程的关键酶，其活性高低直接决定了 5-FU 进入合成代谢和产生核苷酸类似物的量。药代动力学研究也显示 DPYD 活性缺乏可导致 5-FU 体内清除受阻，半衰期显著延长，分解减弱而合成增加，导致 5-FU 在血浆中浓度的升高，细胞毒性也相应增强，从而引起毒副作用的发生。</p>	<p>迄今为止已确定 DPYD 基因有近 40 种不同的突变和多态性，其中导致 DPYD 失活的最常见一处为剪切位点突变 (IVS14+1G>A, DPYD-2A)，造成外显子 14 缺失，使得 5-FU 的合成途径活跃、降解代谢减慢，其活性代谢产物的累积可以导致血液、神经以及消化系统的毒性，这些严重毒副作用有时甚至是致命的。</p>	<p>DPYD基因R29C (DPYD*9A) 杂合突变为多态性rs1801265引起的错义突变，可引起DPYD酶活性降低，从而降低5-FU等氟尿嘧啶类药物的代谢过程，增加5-氟尿嘧啶的毒副作用，提高患者呕吐恶心风险[12]。 DPYD基因I543V杂合突变是由单核苷酸多态性rs1801159引起的错义突变，位于二氢乳酸脱氢酶结构域，可导致DPYD活性降低，增加5-氟尿嘧啶的毒副作用，提高患者呕吐恶心等风险[13]。</p>
<p>ERCC1基因 NM_202001.2 p.N118N(c.T354C)</p>		
<p>DNA 修复基因对维持整个基因组的完整性，修复致癌因素所致的 DNA 损伤有着重要作用。其中 NER (核苷酸切除修复) 为 DNA 损伤修复的重要途径。</p>	<p>ERCC1 在所有的肿瘤细胞中都存在表达，而且表达水平差异很大。临床研究已证实 ERCC1 参与铂类药物耐药的发生，其表达水平与多种肿瘤铂类药物化疗的疗</p>	<p>ERCC1基因N118N纯合突变是由单核苷酸多态性rs11615引起的同义突变，风险性等位基因为C，与野生型相比，CC纯合基因型可增加肺癌（约1.24倍）、乳腺癌</p>

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

突变基因生物学特点与功能	常见突变与肿瘤	突变结果及个性化解读
<p>ERCC1 是人体重要的核苷酸外切修复蛋白家族中一个重要成员，可以修复铂类制剂引起的 DNA 损伤，它的低表达往往伴随着基因不稳定性增加，从而产生肿瘤恶性表型。</p>	<p>效和生存期呈负相关，即表达水平低的患者对铂类药物敏感，反之表达水平高的患者则耐药。NSCLC 存在 ERCC1 的表达，肺腺癌表达率显著高于肺鳞癌。它的高表达往往预示着手术后患者生存期较长。ERCC1 高表达往往引起铂类制剂耐药，预示着辅助化疗的无效。因此，检测手术 NSCLC 标本瘤内 ERCC1 表达，有助于选择患者接受辅助化疗。</p>	<p>等肿瘤发生风险；此外，该突变可通过影响 ERCC1 转录本稳定性，降低 mRNA 水平，可能通过降低 DNA 修复功能，增加细胞对铂类药物的响应[14]。</p>
<p>GSTM1 基因 NM_000561.3 纯合缺失多态性</p>		
<p>GSTP1 和 GSTM1 是重要的解毒酶家族的成员，属于其中的 μ 类。它们通过将有毒物质（如铂类药物）与谷胱甘肽结合，起保护细胞大分子的作用。GSTP1 和 GSTM1 基因的 SNP 与铂类化疗的疗效密切相关。</p>	<p>GSTM1 基因的一种 null 基因多态型，即缺失 GSTM1 基因，使整个基因缺失并丧失功能，从而相当于增加了环境毒素和致癌物质的浓度，提高了个体罹患一系列类型癌症的风险。检测 GSTM1 基因 null 基因型，对于癌症发病的早期预警，癌症治疗的药物筛选以及预后都具有重要的作用。</p>	<p>GSTM1 基因纯合缺失多态性可引起 GSTM1 基因缺失，导致其药物毒物代谢功能缺失，增加环境毒素和致癌物质的浓度，提高罹患一系列类型癌症的风险；此外 GSTM1 功能缺失可降低铂类、蒽环类药物代谢，增加其血药浓度，与铂类、蒽环类化疗药物的疗效相关[15]。</p>
<p>GSTP1 基因 NM_000852.3 p.I105V (c.A313G)</p>		
<p>GSTP1 是一类负责多种致癌物质代谢的酶类家族 GSTs 中的一员，属于其中的 pi 类，其功能是使各类亲电子化合物，如药物、环境毒素、氧化链产物等，与谷胱甘肽结合并进入下一步的代谢步骤。根据大量科学研究报道，发生突变的谷胱甘肽硫转移酶基因（GSTP1）数量与铂类药物的疗效呈正相关。</p>	<p>已经发现的 GSTP1 基因的一种 A342G 碱基突变多态型，使编码第 105 位氨基酸从 Ile 改变成 Val，影响了基因的功能，从而相当于增加了环境毒素和致癌物质的浓度，提高了个体罹患一系列类型癌症的风险。检测 GSTP1 A342G 位点的基因型，对于癌症发病的早期预警，癌症治疗的药物筛选以及预后都具有重要的作用。</p>	<p>GSTP1 基因 I105V 杂合突变是单核苷酸多态性 rs1695 引起的错义突变，可改变 GSTP1 酶活性，增加环境毒素和致癌物质的浓度，提高罹患一系列类型癌症的风险；并与铂类、蒽环类化疗药物的疗效相关[16]。</p>
<p>JAK3 基因 NM_000215.3 p.Q501H (c.G1503T)</p>		
<p>JAK3 为 Janus 激酶家族成员，主要在造血细胞中表达，如 NK 细胞，T 细胞和 B 细胞，比 Janus 激酶家族其他成员具有更严谨的细胞信号转导作用，在淋巴细胞激活、造血细胞分化中有重要作用。JAK3 的突变能够引发严重联合免疫缺陷病 SCID 的发生，诱发血液肿瘤。</p>	<p>JAK3 基因 394A-G 准换导致 100 位酪氨酸替换为半胱氨酸 Y100C，以及类激酶结构域 151bp 缺失突变（del2294-2444）造成非功能性 B 细胞增多，血丙种球蛋白严重缺乏。JAK3 缺陷导致的 SCID 通常是致死的，而目前只能通过造血干细胞移植治疗。</p>	<p>JAK3 基因检测到第 11 外显子单碱基置换引起的 Q501H 杂合种系突变；该突变位于 JAK3 蛋白的伪激酶区，有研究报道该突变可激活 Jak3 激酶活性，可组成型磷酸化并激活下游 Stat5，促进细胞增殖，从而参与肿瘤的发生发展，但该突变对肿瘤遗传风险的影响尚不明确[17][18]。</p>
<p>KEAP1 基因 NM_012289.3 p.A510fs (c.1528_1529insG)</p>		
<p>KEAP1 基因编码蛋白含有 KELCH-1 类似</p>	<p>该基因的错义突变、无义突变和移码突变</p>	<p>患者送检样本中检测到 KEAP1 基因第 4 外</p>

突变基因生物学特点与功能	常见突变与肿瘤	突变结果及个性化解读
<p>结构域，以及一个 BTB-POZ 结构域，与 NF-E2 相关因子 2 以氧化还原敏感方式互作调控转录活性，诱导γ谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚基基因的表达。作为 E3 泛素连接酶复合体底物受体蛋白，参与泛素化反应和蛋白酶降解作用，抑制其转录调控活性及抑制抗氧化反应元件介导解毒酶基因的表达。</p>	<p>在肺癌、胃癌和肠癌中均有报道。有报道表明该基因 R554Q，W544C，N469fs，P318fs 和 G333C 突变可抑制 NRF2 活性及对 NRF2 的结合能力；R320Q，R470C，G423V，D422N，G186R，S243C 和 V155F 突变仍保持了 KEAP1 泛素化结合 NRF2 的能力，但不抑制 NRF2 活性。</p>	<p><u>显子单碱基插入引起的A510fs移码突变，该突变可引起A510及后续氨基酸序列编码错位及终止密码子的提前编码，产生不含后续结构域的截短蛋白，破坏KEAP1和NRF2之间的关联，导致NRF2积累和下游基因转录增加，从而可能参与肿瘤的发生发展[19]。</u></p>
<p>MTHFR 基因 NM_005957.4 p.A222V (c.C665T)</p>		
<p>MTHFR 基因编码亚甲基四氢叶酸还原酶，催化 5,10-亚甲基四氢叶酸（5,10-MTHF）转化为 5-甲基四氢叶酸（5-MTHF），对于 DNA 的合成、活化及修复有着极为重要的调控作用。</p>	<p>MTHFR 基因遗传变异体与动脉堵塞性疾病、神经管畸形、结肠癌和急性白血病的易感性相关，突变可引起亚甲基四氢叶酸还原酶缺陷。MTHFR 基因在 677 位点存在 C>T 改变，导致 Ala222Val 氨基酸替换，使酶活性显著降低，使体内 5,10-亚甲基四氢叶酸（5,10-MTHF）水平升高、5-甲基四氢叶酸（5-MTHF）水平随之下降，进而影响叶酸正常代谢，以及氨甲喋呤、5-FU 等药物的疗效和毒副作用。</p>	<p><u>MTHFR基因A222V纯合突变为单核苷酸多态性rs1801133引起的错义突变，CT杂合和TT纯合突变均可增加肺癌、乳腺癌、胃癌等多种癌症的风险。该多态性还可降低MTHFR还原酶活性，增加氨甲喋呤的毒副作用以及氟尿嘧啶类（5-FU、卡培他滨等）的疗效[20]。</u></p>
<p>PIK3CA基因 NM_006218.2 p.E545K (c.G1633A)</p>		
<p>PIK3CA 基因是一种原癌基因，编码产物为 3-磷脂酰肌醇激酶 I3K 的催化亚基 p110α，可参与细胞存活、运动、黏附和凋亡等多种细胞生理功能的调节，对细胞的生长、形状变化和运动等能够发挥指导作用。研究显示 PIK3CA 基因的突变主要发生在肿瘤即将侵入其他组织的时候，引发一系列细胞变化，使正常细胞的生长失去控制，产生癌变。</p>	<p>PIK3CA突变在多个外显子中均有发现，但主要发生在激酶和螺旋两个结构域，其中最常见的突变位于外显子9和20。PIK3CA这些突变不仅可以减少细胞的凋亡，还可以促进肿瘤的浸润、提高其下游激酶PI3Ks的活性。</p>	<p><u>患者送检样本中检测到PIK3CA基因第9外显子单碱基置换引起的E545K错义突变；该突变位于PIK3CA高度保守螺旋结构域内，属于PIK3CA常见激活突变，在结直肠癌、胃癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中均有报道；该突变可增加PI3K脂质激酶活性，导致PI3K/AKT信号通路激活，增强癌细胞侵袭和转移能力，参与肿瘤的发生发展及可能降低肿瘤细胞对EGFR和ERBB2靶向药物的响应，但临床证据尚不充分，可增加PI3K、AKT和mTOR抑制剂的敏感性[21]。</u></p>
<p>SMARCA4基因 NM_003072.3 p.E1571X (c.G4711T)</p>		
<p>SMARCA4 蛋白属于 ATP 依赖性染色体重组复合体 SWI-SNF 家族蛋白，具有解旋酶和 ATP 酶活性，被认为可通过改变染色体结构调控特定基因的转录活性。SMARCA4 蛋白与 BRCA1 蛋白结合，可</p>	<p>SMARCA4 基因是一种肿瘤抑制因子，参与多种癌症发生发展。SMARCA4 基因体细胞突变发生与多种癌细胞系中，包括肺癌、前列腺癌、乳腺癌、成神经管细胞瘤、胰腺癌和结肠癌。肺癌细胞系中存</p>	<p><u>患者送检样本中检测到SMARCA4基因第33外显子单碱基置换引起的E1571X截短突变；可导致终止密码子的提前编码，产生截短蛋白，导致SMARCA4抑癌功能发生失活，失去其对细胞分化等关键过程的</u></p>

突变基因生物学特点与功能	常见突变与肿瘤	突变结果及个性化解读
<p>调控致瘤蛋白 CD44 的表达。</p>	<p>在很高比例的 SMARCA4 基因的失活，约三分之一的非小细胞肺癌中存在人类肺癌细胞系中存在很高比例的 SMARCA4 基因突变。SMARCA4 基因突变包括无义突变、插入和大片段缺失，错义突变的频率较低，突变大多产生截短蛋白。肺癌和结肠癌中发现四种氨基酸置换突 p.W764R、p.G1160R、p.L1163P 和 p.S1176C，且发生于高度保守的 ATP 酶-解旋酶结构域中，可严重影响 SMARCA4 蛋白的催化活性。发生 SMARCA4 基因突变的癌症患者预后较差，存活期较短。</p>	<p>调控作用，参与肿瘤发生发展并影响预后 [22]。</p>
<p>TP53基因 NM_001126112.2 单拷贝数缺失</p>		
<p>TP53 基因是人类肿瘤中发生变异频率最高的重要抑癌基因，编码 TP53 蛋白是一个转录因子，可通过转录活化区与通用转录因子结合并相互作用，大多数组织和细胞有 TP53 表达，正常情况下 TP53 可以控制细胞循环周期，调节转录，DNA 复制和诱导细胞程序死亡及抗血管生成。</p>	<p>TP53 缺失失活与半数以上（约 60%）癌症的发生发展密切相关。TP53 基因突变为错义突变（75%），最常发生于位于 5、6、7、8 外显子的保守区，对应氨基酸 175、248、273 和 282 位为错义突变热点区域；未发生突变等位基因常发生丢失。遗传性 TP53 突变能够引发 Li-Fraumeni 综合症（LFS），其中 80% 的 TP53 种系突变携带者并发癌症为乳腺癌、软组织与骨肉瘤、脑瘤（星形细胞瘤）和肾上腺皮质癌。TP53 突变还发生于包括 CML、ANLL、MDS 及 B-NHL 在内的多种恶性血液肿瘤以及黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌等皮肤癌等多种类型肿瘤及恶性肿瘤。TP53 突变是多种癌症预后不良的标志，如乳腺癌。</p>	<p>患者送检样本中检测到TP53基因较野生型发生单拷贝数缺失，可引起TP53蛋白的表达缺失，从而导致其对细胞增殖、细胞凋亡及相关DNA损失修复调控功能的丧失，促进肺癌的发生和预后不良；并可能参与癌细胞对铂类、5-FU等化疗药物的耐药[23]。</p>
<p>XRCC1 基因 NM_006297.2 p.Q399R (c.A1196G)</p>		
<p>XRCC1 基因是碱基切除修复（BER）途径的重要成员，XRCC1 基因与 DNA 连接酶 III 及多聚 ADP-核酸聚合酶相互作用，修复单链断裂，并同 DNA 聚合酶一起进行 BER，对维持基因组的稳定非常关键。</p>	<p>XRCC1 基因多态性与头颈部鳞状细胞癌、肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、肝癌等多种肿瘤易感性相关，且与铂类药物化疗敏感性有关。</p>	<p>XRCC1基因Q399R纯合突变是由单核苷酸多态性rs25487引起的错义突变，与非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌等多种肿瘤的发生风险相关；GG纯合突变与铂类化疗药物的疗效相关，可增加细胞对铂类药物的响应率[24]。</p>

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

参考文献：

- [1] A. Zehir *et al.*, "Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients," *Nat. Med.*, vol. 23, no. 6, pp. 703–713, May 2017.
- [2] Colin Pritchard, "Challenges in Translating Molecular Results Into Meaningful Clinical Use," presented at the ASCO, 2017.
- [3] D. P. Carbone *et al.*, "First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 25, pp. 2415–2426, Jun. 2017.
- [4] Solange Peters, "Impact of Tumor Mutation Burden on the Efficacy of First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: An Exploratory Analysis of Checkmate 026," presented at the AACR, 2017.
- [5] Marcin Kowanetz, "Tumor Mutation Burden (TMB) is Associated with Improved Efficacy of Atezolizumab in 1L and 2L+ NSCLC Patients," presented at the EMSO, 2016.
- [6] Z. R. Chalmers *et al.*, "Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden," *Genome Med.*, vol. 9, no. 1, Dec. 2017.
- [7] A. M. Casper, P. Nghiem, M. F. Arlt, and T. W. Glover, "ATR Regulates Fragile Site Stability," *Cell*, vol. 111, no. 6, pp. 779–789, Dec. 2002.
- [8] D. F. Conklin, "Identification of Genomic Predictors of Response to the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib using the," *Oncology*, vol. 16, pp. 1954–1965.
- [9] C. Rouaux, J.-P. Loeffler, and A.-L. Boutillier, "Targeting CREB-binding protein (CBP) loss of function as a therapeutic strategy in neurological disorders," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 68, no. 6, pp. 1157–1164, Sep. 2004.
- [10] M. P. Goetz *et al.*, "Loss of Heterozygosity at the CYP2D6 Locus in Breast Cancer: Implications for Germline Pharmacogenetic Studies," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 107, no. 2, pp. dju401-dju401, Dec. 2014.
- [11] J. Garcia-Donas *et al.*, "Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study," *Lancet Oncol.*, vol. 12, no. 12, pp. 1143–1150, 2011.
- [12] A. M. Lee *et al.*, "DPYD Variants as Predictors of 5-fluorouracil Toxicity in Adjuvant Colon Cancer Treatment (NCCTG N0147)," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 106, no. 12, pp. dju298-dju298, Nov. 2014.
- [13] H. Zhang, Y. Li, H. Zhang, and X. Jin, "DPYD*5 gene mutation contributes to the reduced DPYD enzyme activity and chemotherapeutic toxicity of 5-FU: results from genotyping study on 75 gastric carcinoma and colon carcinoma patients," *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.*, vol. 24, no. 2, pp. 251–258, 2007.
- [14] A. Kalikaki *et al.*, "DNA Repair Gene Polymorphisms Predict Favorable Clinical Outcome in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer," *Clin. Lung Cancer*, vol. 10, no. 2, pp. 118–123, Mar. 2009.
- [15] Y. Yang and L. Xian, "The association between the GSTP1 A313G and GSTM1 null/present polymorphisms and the treatment response of the platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a meta-analysis," *Tumor Biol.*, vol. 35, no. 7, pp. 6791–6799, Jul. 2014.
- [16] Y.-C. Chen *et al.*, "Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy and outcome of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma," *Cancer Sci.*, vol. 101, no. 2, pp. 530–535, Feb. 2010.
- [17] S. Malinge *et al.*, "Activating mutations in human acute megakaryoblastic leukemia," *Blood*, vol. 112, no. 10, pp. 4220–4226, Nov. 2008.
- [18] T. Sato *et al.*, "Functional analysis of JAK3 mutations in transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukaemia accompanying Down syndrome," *Br. J. Haematol.*, vol. 141, no. 5, pp. 681–688, Jun. 2008.

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

- [19] Y.-H. Tong, B. Zhang, Y. Fan, and N.-M. Lin, "Keap1-Nrf2 pathway: A promising target towards lung cancer prevention and therapeutics," *Chronic Dis. Transl. Med.*, vol. 1, no. 3, pp. 175–186, Sep. 2015.
- [20] Z. Teng *et al.*, "The 677C>T (rs1801133) Polymorphism in the MTHFR Gene Contributes to Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis Based on 71 Research Studies," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 2, p. e55332, Feb. 2013.
- [21] C. Hafner, M. Landthaler, and T. Vogt, "Activation of the PI3K/AKT signalling pathway in non-melanoma skin cancer is not mediated by oncogenic PIK3CA and AKT1 hotspot mutations: PIK3CA, AKT1 and non-melanoma skin cancer," *Exp. Dermatol.*, vol. 19, no. 8, pp. e222–e227, Jun. 2010.
- [22] P. Ramos *et al.*, "Loss of the tumor suppressor SMARCA4 in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT)," *Rare Dis.*, vol. 2, no. 1, p. e967148, Jan. 2014.
- [23] Y. Liu *et al.*, "Deletions linked to TP53 loss drive cancer through p53-independent mechanisms," *Nature*, vol. 531, no. 7595, pp. 471–475, Mar. 2016.
- [24] D. Li *et al.*, "Effects of base excision repair gene polymorphisms on pancreatic cancer survival," *Int. J. Cancer*, vol. 120, no. 8, pp. 1748–1754, Apr. 2007.

8. 现有临床试验参考

说明：虽然世和尽我们所能做到医疗数据库实时更新，但由于各大医药公司都在大力开发癌症新药，有众多的各期临床试验正在进行或者新近开始，我们不能保证涵盖所有的临床药物试验。

以下为世和医疗数据库中以突变基因和癌种为关键词搜索到的正在进行志愿者募集的临床药物试验。需要注意的是，不同临床药物试验的具体情况（研究目的、给药方案、入组条件、目标适应症患者等）可能不同，各临床药物试验的具体情况详见美国临床药物试验网站或咨询专业人士。

美国临床药物试验网站为：www.clinicaltrials.gov，输入 NCT 编号可以看到该临床试验的具体情况。

临床试验内容	药物	NCT 编号
A Phase I Trial of the IGF-1R Antibody AMG 479 in Combination With Everolimus (RAD001) and Panitumumab in Patients With Advanced Cancer (The RAP Trial)	Everolimus	NCT01061788
A Phase I Trial of Dasatinib (PDGFR and SRC Inhibitor), Temsirolimus and Cyclophosphamide in Patients With Advanced Solid Tumors	Temsirolimus	NCT02389309

姓名：赵福兰

报告日期：2017 年 11 月 16 日

9. 样本质控情况

质控环节	质控结果
样本制备	合格
文库构建	合格
靶向富集	合格
样本上机	合格
高通量测序	合格
数据质控	合格

注：质控结果分为“合格”和“警戒”两个等级，质控结果为“警戒”可能会对检测结果的准确性和敏感性造成影响。

报告审核员 *Wa Sue*

吴雪，博士

实验室主任：Ryan Robetorye M.D., Ph.D.

附录 A: NCCN 指南建议检测基因解读

基因名称	诊断意义	靶向药物
ALK 基因	FDA 批准 ALK 激酶抑制剂克唑替尼、色瑞替尼等用于治疗 ALK 融合阳性的非小细胞肺癌。美国 NCCN 指南建议色瑞替尼和阿雷替尼等可用于 ALK 阳性转移性, 进展或者不耐受克唑替尼的非小细胞肺癌患者的治疗。	Crizotinib 克唑替尼 (I 级证据) Ceritinib 色瑞替尼 (IIA 级证据) 艾乐替尼 (IIA 级证据) 布吉他滨
BRAF 基因	FDA 批准 BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼、MEK 抑制剂曲美替尼用于治疗 BRAF V600 突变阳性的黑色素瘤。美国 NCCN 指南建议, BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼可以用于 BRAF V600E 突变的非小细胞肺癌。	Vemurafenib 威罗菲尼 (非小细胞肺癌临床试验药物)(IIA 级证据) Dabrafenib 达拉菲尼(IIA 级证据) Trametinib 曲美替尼(IIA 级证据)
EGFR 基因	<ol style="list-style-type: none"> 1. FDA 批准 EGFR 抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼 (HER2/EGFR 双抑制剂)、奥希替尼用于治疗 EGFR 突变的非小细胞肺癌。 2. EGFR T790M 突变为二代 EGFR TKIs 的获得性耐药位点, 约占一代 EGFR TKIs 耐药肺癌患者的 50%, FDA 批准 AZD9291 可用于 T790M 突变非小细胞肺癌。 3. EGFR 第 20 外显子非移码插入突变 (除 A763_Y764insFQEA) 可导致一代、二代、三代 TKIs 敏感性降低, 2015 年 ASCO 数据显示, 携带该耐药突变可以从 HSP90 抑制剂 AUY922 中获得一定响应; EGFR C797S 突变为 AZD9291 的耐药位点, 细胞学实验表明, L858R / T790M / C797S 同步突变的细胞, 对西妥昔单抗有部分响应。 4. EGFR 基因除典型突变外, 还存在许多罕见突变, 如 S768I、D761Y、L747S、T854A 等, 对 EGFR 药物的影响尚无充分临床研究或结论尚不统一。 	Erlotinib 厄洛替尼(I 级证据) Gefitinib 吉非替尼(I 级证据) Icotinib 埃克替尼 Afatinib 阿法替尼 (I 级证据) Osimertinib 奥希替尼 (I 级证据)
ERBB2 基因 (HER2)	<ol style="list-style-type: none"> 1.非小细胞肺癌研究显示, ERBB2 基因第 20 外显子非移码插入突变可引起一代 EGFR-TKI 厄洛替尼和吉非替尼耐药, 但对二代不可逆 EGFR TKI 如阿法替尼、拉帕替尼及 ERBB2 单抗类药物曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等有响应。美国 NCCN 指南建议, 曲妥珠单抗和阿法替尼可用于 HER2 突变的非小细胞肺癌。 2. ERBB2/HER2 基因除典型突变外, 还存在许多罕见突变, 	Afatinib 阿法替尼 (II B 级证据) Trastuzumab 曲妥珠单抗 (非小细胞肺癌临床试验药物)(II B 级证据)

基因名称	诊断意义	靶向药物
	如 G776V、 R896C、 R678Q、 S310Y 等，对 EGFR、 ERBB2 药物的影响尚无充分临床研究或结论尚不统一。	
KRAS 基因	KRAS 突变可能导致非小细胞肺癌对 EGFR 靶向药物敏感性降低。	-
MET 基因	1. 美国 NCCN 指南建议，克唑替尼用于 MET 扩增的非小细胞肺癌。 2. MET D1028N/H 或其他 14 外显子区剪切位点突变均可引起 MET 第 14 外显子剪切跳读；NCCN 指南推荐克唑替尼用于携带 MET 第 14 外显子跳读的非小细胞肺癌患者。	Crizotinib 克唑替尼 (IIA 级证据)
RET 基因	美国 NCCN 指南建议，卡博替尼和凡德他尼用于 RET 融合的非小细胞肺癌。	Cabozantinib 卡博替尼 (非小细胞肺癌临床试验药物)(IIA 级证据) Vandetanib 凡德他尼 (非小细胞肺癌临床试验药物)(IIA 级证据)
ROS1 基因	2016 年，FDA 批准克唑替尼用于 ROS1 融合阳性的非小细胞肺癌。	Crizotinib 克唑替尼 (IIA 级证据)

附录 B: 肿瘤靶向及化疗用药概览

靶向药物

本表格涵盖靶向用药相关位点。

药物名称	靶标基因及常见突变位点	预测		
厄洛替尼/特罗凯 (Erlotinib) 非小细胞肺癌 (非鳞癌) 胃癌 / 食道癌临床试验 胰腺癌 肾癌临床试验	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↓
	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↓
	BRAF 基因 15 外显子其他突变	突变	疗效	可能↓
	BIM(BCL2L11)基因缺失多态性	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子其他耐药突变	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↓
	ERBB2 (HER2) 基因插入突变 G776 (YVMA)	突变	疗效	可能↓
	ERBB2 (HER2) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↓
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61、146 密码子)突变	突变	疗效	可能↓
	NRAS 基因 2、3 外显子(12、61 密码子)突变	突变	疗效	可能↓
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓
	PTEN 基因缺失/截短 (如 R233X)	突变	疗效	可能↓
	MAP2K1 (MEK1) Q56P 突变	突变	疗效	可能↓
	MAP2K1 基因 K57N 突变	突变	疗效	可能↓
	MAP2K1 基因 D67N 突变	突变	疗效	可能↓
	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↓
ROS1 基因融合	融合	疗效	可能↓	
吉非替尼/易瑞沙 (Gefitinib) 非小细胞肺癌 (非鳞癌)	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↓
	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↓
	BRAF 基因 15 外显子其他突变	突变	疗效	可能↓
	BIM(BCL2L11)基因缺失多态性	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子其他耐药突变	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↓
	ERBB2 (HER2) 基因插入突变 G776 (YVMA)	突变	疗效	可能↓
	ERBB2 (HER2) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↓
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61、146 密码子)突变	突变	疗效	可能↓
	NRAS 基因 2、3 外显子(12、61 密码子)突变	突变	疗效	可能↓
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓
	PTEN 基因缺失/截短 (如 R233X)	突变	疗效	可能↓
	MAP2K1 (MEK1) Q56P 突变	突变	疗效	可能↓
	MAP2K1 基因 K57N 突变	突变	疗效	可能↓
	MAP2K1 基因 D67N 突变	突变	疗效	可能↓
	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↓
	ROS1 基因融合	融合	疗效	可能↓
	埃克替尼/凯美纳 (Icotinib) 非小细胞肺癌 (非鳞癌)	ALK 基因融合	融合	疗效
BRAF 基因 V600E 突变		突变	疗效	可能↓
BRAF 基因 15 外显子其他突变		突变	疗效	可能↓
BIM(BCL2L11)基因缺失多态性		突变	疗效	可能↓
EGFR 基因 T790M 突变		突变	疗效	可能↓
EGFR 基因 18、19、20、21 外显子其他耐药突变		突变	疗效	可能↓
EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变		突变	疗效	可能↑
EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA		突变	疗效	可能↑
EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变		突变	疗效	可能↓
ERBB2 (HER2) 基因 20 外显子非移码插入突变		突变	疗效	可能↓
KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61、146 密码子)突变		突变	疗效	可能↓
NRAS 基因 2、3 外显子(12、61 密码子)突变		突变	疗效	可能↓
PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变		突变	疗效	可能↓
MAP2K1 (MEK1) Q56P 突变		突变	疗效	可能↓
MAP2K1 基因 K57N 突变		突变	疗效	可能↓
MAP2K1 基因 D67N 突变		突变	疗效	可能↓
MET 基因扩增		扩增	疗效	可能↓
ROS1 基因融合		融合	疗效	可能↓

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
阿法替尼/妥复克 (Afatinib) 非小细胞肺癌 (非鳞癌)	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↓
	ERBB2 (HER2) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↑
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓
奥希替尼/泰瑞沙 (Osimertinib,AZD9291) 非小细胞肺癌	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 C797S 突变	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑
Rociletinib (CO-1686) 非小细胞肺癌临床试验	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↓
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑
AUY922 非小细胞肺癌临床试验	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↑
AZD3759 非小细胞肺癌临床试验	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑
EGF816 非小细胞肺癌临床试验	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑
	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↑
西妥昔单抗/爱必妥 (Cetuximab) 结直肠癌 胃癌 / 食道癌临床试验 肝癌临床试验 头颈癌	AKT1 基因 E17K 突变	突变	疗效	可能↓
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61、146 密码子)突变	突变	疗效	可能↓
	NRAS 基因 2、3 外显子(12、61 密码子)突变	突变	疗效	可能↓
尼妥珠单抗/泰欣生 (Nimotuzumab) 非小细胞肺癌临床试验 结直肠癌临床试验 头颈癌临床试验	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61、146 密码子)突变	突变	疗效	可能↓

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
帕尼单抗/维克替比 (Panitumumab) 非小细胞肺癌临床试验 结直肠癌 胰腺癌临床试验 头颈癌临床试验	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61、146 密码子)突变	突变	疗效	可能↓
威罗菲尼 (Vemurafenib) 黑色素瘤 非小细胞肺癌临床试验 甲状腺癌临床试验	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↑
	BRAF 基因 15 外显子其他突变	突变	疗效	可能↑
达拉菲尼 (Dabrafenib) 黑色素瘤 非小细胞肺癌 甲状腺癌临床试验	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↑
	BRAF 基因 15 外显子其他突变	突变	疗效	可能↑
Encorafenib (LGX818) 黑色素瘤临床试验	BRAF 基因 V600E/K	突变	疗效	可能↑
曲妥珠单抗/赫塞汀 (Trastuzumab) 乳腺癌 胃癌 / 食道癌 非小细胞肺癌临床试验	ERBB2 (HER2) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	ERBB2 (HER2) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↑
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓
帕妥珠单抗 (Pertuzumab) 乳腺癌	ERBB2 (HER2) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	ERBB2 (HER2) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↑
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓
贺癌宁 (T-DM1) 乳腺癌 胃癌临床试验	ERBB2 (HER2) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	ERBB2 (HER2) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↑
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓
拉帕替尼/泰克泊 (Lapatinib) 乳腺癌 食道癌临床试验	ERBB2 (HER2) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	ERBB2 (HER2) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↑
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
头颈癌临床试验				
克唑替尼/赛可瑞 (Crizotinib) 非小细胞肺癌	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↑
	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 F1174L 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 F1174C 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 I1171T/S/N 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 S1206Y 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↓
	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	MET 基因 14 外显子跳读	突变	疗效	可能↑
	ROS1 基因融合	融合	疗效	可能↑
	ROS1 基因 G2032R 突变	突变	疗效	可能↓
色瑞替尼 (Ceritinib/LDK378) 非小细胞肺癌	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↑
	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 F1174C 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 I1171T/S/N 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 S1206Y 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↑
艾乐替尼 (Alectinib, Alecensa) 非小细胞肺癌	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↑
	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 I1171T/S/N 突变	突变	疗效	可能↓

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 F1174C 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 S1206Y 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↑
布吉他滨 (Brigatinib, Alunbrig) 非小细胞肺癌	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↑
	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↓
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↑
Lorlatinib (PF06463922) 非小细胞肺癌临床试验	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↑
	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 I1171T/S/N 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 F1174C 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 S1206Y 突变	突变	疗效	可能↑
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↑
	ROS1 基因融合	融合	疗效	可能↑
他莫昔芬 (Tamoxifen) 乳腺癌 卵巢癌 子宫肿瘤	CYP2D6*3 (A2637del) 基因多态性	突变	疗效	可能↓
	CYP2D6*4 (G1934A) 基因多态性 A/A	突变	疗效	可能↓
	CYP2D6*5 基因纯合缺失多态性	缺失	疗效	可能↓
	CYP2D6*6 (T1707del) 基因多态性	突变	疗效	可能↓
	CYP2D6*10 (C100T) 基因多态性 T/T、C/T	突变	疗效	可能↓

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
索拉非尼/多吉美 (Sorafenib) 乳腺癌临床试验 结直肠癌临床试验 胃肠道间质瘤临床试验 胃癌 / 食道癌临床试验 肝癌 卵巢癌临床试验 肾癌 骨肉瘤临床试验 软组织肉瘤临床试验 甲状腺癌	KIT(c-Kit)基因 9、13、14、17 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
阿西替尼/阿昔替尼 (Axitinib) 肾癌	KIT (c-Kit) 基因 9、13、14 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	KIT (c-Kit) 基因 11 外显子突变	突变	疗效	可能↓
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	RET 基因融合	融合	疗效	可能↑
	RET 基因 C634R/T/W、M918T 突变	突变	疗效	可能↑
帕唑帕尼/福退癌 (Pazopanib) 非小细胞肺癌临床试验 卵巢癌临床试验 肾癌 小细胞肺癌临床试验 软组织肉瘤	KIT (c-Kit) 基因 9、13、14 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	KIT (c-Kit) 基因 11 外显子突变	突变	疗效	可能↓
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
BGJ398 膀胱癌临床试验	FGFR1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
尼达尼布 (Nintedanib,BIBF 1120) 非小细胞肺癌临床试验 结直肠癌临床试验 卵巢癌临床试验 前列腺癌临床试验	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
西地尼布 (Cediranib, AZD2171) 非小细胞肺癌临床试验 卵巢癌临床试验 宫颈癌临床试验 胆管癌临床试验 甲状腺癌临床试验 软组织肉瘤临床试验	KIT (c-Kit) 基因 9、13、14 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
舒尼替尼/索坦 (Sunitinib) 胃肠道间质瘤 胃癌 / 食道癌临床试验 胰腺癌临床试验 肾癌 膀胱癌临床试验 软组织肉瘤临床试验 胸腺肿瘤临床试验 胰腺神经内分泌肿瘤	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↓
	KIT (c-Kit) 基因 9、13、14 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	KIT (c-Kit) 基因 11 外显子突变	突变	疗效	可能↓
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因 12 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因 18 外显子 D842V 突变	突变	疗效	可能↓
	CYP3A5*3 基因多态性	突变	毒性	可能↑
伊马替尼/格列卫 (Imatinib) 胃肠道间质瘤 黑色素瘤临床试验	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↓
	KIT(c-Kit)基因 9、11、13、17、18 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因 12 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因 14 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因 18 外显子 D842V 突变	突变	疗效	可能↓
PDGFRA 基因 18 外显子其他突变	突变	疗效	可能↑	
达沙替尼/施达赛 (Dasatinib) 胃肠道间质瘤临床试验	KIT(c-Kit)基因 9、11、13、17、18 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	DDR2 基因突变	突变	疗效	可能↑
	EPHA2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	SRC 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
尼洛替尼 / 达希纳 (Nilotinib)	KIT(c-Kit)基因 9、11、13、17、18 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
胃肠道间质瘤临床试验	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
瑞戈菲尼、瑞格菲尼 (Regorafenib/Stivarga)	KIT(c-Kit)基因 9、11、13、17、18 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
结直肠癌 胃肠道间质瘤 肝癌	RET 基因融合	融合	疗效	可能↑
	RET 基因 C634R/T/W、M918T 突变	突变	疗效	可能↑
Lucitanib 乳腺癌临床试验	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
Olaratumab (IMC-3G3) 软组织肉瘤	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
多韦替尼 (Dovitinib) 乳腺癌临床试验 膀胱癌临床试验 黑色素瘤临床试验 前列腺癌临床试验 肾癌临床试验 骨髓瘤临床试验	KIT(c-Kit)基因 9、11、13、17、18 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	FGFR1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
帕纳替尼 (Ponatinib) 非小细胞肺癌临床试验	FGFR1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR4 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
AZD4547 胃癌/食道癌临床试验 乳腺癌临床试验 肺鳞癌临床试验	FGFR1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	FGFR2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
凡德他尼 (Vandetanib) 甲状腺癌 非小细胞肺癌临床试验	RET 基因融合	融合	疗效	可能↑
	RET 基因 C634R/T/W、M918T 突变	突变	疗效	可能↑

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
卡博替尼 (Cabozantinib) 甲状腺癌 肾癌 非小细胞肺癌临床试验	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	KIT(c-Kit)基因 9、11、13、17、18 外显子突变	突变	疗效	可能↑
	RET 基因融合	融合	疗效	可能↑
Foretinib 肺癌临床试验 乳腺癌临床试验 肾癌临床试验 头颈癌临床试验 胃癌临床试验 肝癌临床试验	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
AMG 337 胃癌/食道癌临床试验	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
Buparlisib (BKM120) 头颈鳞癌临床试验	PIK3CA 基因第 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↑
Taselisib (GDC-0032) 乳腺癌临床试验	PIK3CA 基因第 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↑
MK-2206 卵巢癌临床试验	AKT1 基因扩增或激活突变 (如 E17K 突变)	突变	疗效	可能↑
	AKT2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	AKT3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↑
	PTEN 基因失活/缺失	突变	疗效	可能↑
依维莫司 (Everolimus) 食道癌临床试验 肾癌 胸腺肿瘤临床试验 乳腺癌 神经内分泌肿瘤	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↓
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61、146 密码子)突变	突变	疗效	可能↓
	AKT1 基因扩增或激活突变 (如 E17K 突变)	突变	疗效	可能↑
	AKT2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	AKT3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↑
	MTOR 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
TSC1 基因缺失 / 截短	突变	疗效	可能↑	

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
	TSC2 基因缺失 / 截短	突变	疗效	可能↑
替西罗莫司/特癩适 (Temozolomide)	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↑
肾癌 子宫肿瘤临床试验	MTOR 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
Binimetinib	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↑
黑色素瘤临床试验				
曲美替尼 (Trametinib)	BRAF 基因 V600E/K 突变	突变	疗效	可能↑
黑色素瘤 非小细胞肺癌				
Cobimetinib (GDC-0973)	BRAF 基因 V600E/K	突变	疗效	可能↑
黑色素瘤				
奥拉帕尼 (Olaparib)	BRCA1 基因缺失/失活	突变	疗效	可能↑
卵巢癌 乳腺癌临床试验	BRCA2 基因缺失/失活	突变	疗效	可能↑
Rucaparib (CO-338)	BRCA1 基因缺失/失活	突变	疗效	可能↑
卵巢癌 乳腺癌临床试验	BRCA2 基因缺失/失活	突变	疗效	可能↑
Niraparib	BRCA1 基因缺失/失活	突变	疗效	可能↑
卵巢癌 乳腺癌临床试验	BRCA2 基因缺失/失活	突变	疗效	可能↑
维莫德吉 (Vismodegib, Erivedge)	PTCH1 基因失活/缺失	突变	疗效	可能↑
基底细胞癌	SMO 扩增或激活突变 (如 W535L, R562Q)	突变	疗效	可能↑
	SMO 耐药突变 D473H	突变	疗效	可能↓
Odomzo (Sonidegib)	SMO 扩增或激活突变 (如 W535L, R562Q)	突变	疗效	可能↑
基底细胞癌	SMO 耐药突变 D473H	突变	疗效	可能↓
Tarextumab (OMP-59R5)	NOTCH2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑

药物名称	靶基因及常见突变位点	预测		
胰腺癌临床试验				
纳武单抗 (Nivolumab)	错配修复缺陷(dMMR)	阳性	疗效	可能↑
	微卫星不稳定(MSI)	阳性	疗效	可能↑
结直肠癌				
派姆单抗 (Pembrolizumab)	错配修复缺陷(dMMR)	阳性	疗效	可能↑
	微卫星不稳定(MSI)	阳性	疗效	可能↑
实体瘤				
Entrectinib (RXDX-101)	NTRK1 基因融合	融合	疗效	可能↑
	NTRK2 基因融合	融合	疗效	可能↑
	NTRK3 基因融合	融合	疗效	可能↑
实体瘤临床试验				
Larotrectinib (LOXO-101)	NTRK1 基因融合	融合	疗效	可能↑
	NTRK2 基因融合	融合	疗效	可能↑
	NTRK3 基因融合	融合	疗效	可能↑
实体瘤临床试验				
沃利替尼 (Volitinib/HMPL-504)	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↑
胃癌临床试验				
沃利替尼 (Volitinib/HMPL-504)	MET 基因 14 外显子跳读	突变	疗效	可能↑
肺癌临床试验				

化疗药物

本表格涵盖化疗用药相关位点。

药物名称	靶标基因及常见突变类型	预测			等级
氟尿嘧啶类					
	DPYD*2A (DPD) 基因多态性 IVS14+1G>A	突变	毒副作用	可能↑	1A
乳腺癌 胸腺肿瘤	DPYD*2B (DPD) 基因多态性 1627A>G	突变	毒副作用	可能↑	3
结直肠癌 胃癌 / 食道癌	DPYD*9A (DPD) 基因多态性 85T>C	突变	毒副作用	可能↑	3
胰腺癌	DPYD (DPD) 基因多态性 1236G>A	突变	毒副作用	可能↑	3
肝癌、胆管癌	DPYD (DPD) 基因多态性 2846A>T	突变	毒副作用	可能↑	1A
头颈癌	DPYD (DPD) 基因多态性 2194G>A	突变	毒副作用	可能↑	3
卵巢癌	DPYD (DPD) 基因突变 A496G	突变	毒副作用	可能↑	3
肾癌	DPYD (DPD) 基因突变 A496G	突变	毒副作用	可能↑	3
膀胱癌	DPYD (DPD) 基因突变 A496G	突变	毒副作用	可能↑	3
神经内分泌肿瘤	DPYD (DPD) 基因突变 A496G	突变	毒副作用	可能↑	3
宫颈癌	MTHFR 基因多态性 665C>T	突变	疗效	可能↑	2A
阴茎癌	TYMS (TS) 基因多态性 2R/3R	3R/3R	疗效	可能↓	3
外阴癌	TYMS (TS) 基因多态性 2R/3R	3R/3R	疗效	可能↓	3
基底细胞癌	TYMS (TS) 基因 6bp 纯合缺失多态性	缺失	疗效	可能↑	3
皮肤鳞状细胞癌	TP53 基因失活 / 缺失突变	突变	疗效	可能↓	-
中枢神经系统肿瘤	TP53 基因失活 / 缺失突变	突变	疗效	可能↓	-
铂类					
非小细胞肺癌	ERCC2 (XPD) 基因多态性 K751Q	K/Q	疗效	可能↓	3
乳腺癌 胸腺肿瘤		Q/Q			
结直肠癌 黑色素瘤	ERCC1 基因多态性 N118N	C/C	疗效	可能↑	2B
胃癌 / 食道癌	BRCA1 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	-
脑胶质瘤	BRCA1 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	-
胰腺癌	GSTM1 基因纯合缺失多态性	缺失	疗效	可能↑	-
肝癌、胆管癌	GSTM1 基因纯合缺失多态性	缺失	疗效	可能↑	-
头颈癌	GSTP1 基因多态性 I105V	I/V	疗效	可能↑	2A
宫颈癌 卵巢癌 子宫肿瘤 前列腺癌		V/V			

药物名称	靶标基因及常见突变类型	预测			等级
小细胞肺癌 膀胱癌 睾丸癌 恶性胸膜间皮瘤 骨肉瘤	GSTT1 基因纯合缺失多态性	缺失	疗效	可能↑	-
肾癌 霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤 甲状腺癌 神经内分泌肿瘤	XRCC1 基因多态性 R399Q	R/R	疗效	可能↑	2B
阴茎癌 软组织肉瘤 外阴癌	TP53 基因失活 / 缺失突变	突变	疗效	可能↓	-
蒽环类 乳腺癌 胸腺肿瘤 胃癌 / 食道癌 肝癌、胆管癌 头颈癌 卵巢癌 子宫肿瘤	GSTP1 基因多态性 I105V	I/V	疗效	可能↑	2A
膀胱癌 骨肉瘤 软组织肉瘤 肾癌 霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤 白血病 甲状腺癌 神经内分泌肿瘤 小细胞肺癌		V/V			
膀胱癌 骨肉瘤 软组织肉瘤 肾癌 霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤 白血病 甲状腺癌 神经内分泌肿瘤 小细胞肺癌	TOP2A (TOPO II α) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	-
霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤 白血病 甲状腺癌 神经内分泌肿瘤 小细胞肺癌	MDM2 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	-
紫杉类 非小细胞肺癌 乳腺癌 胸腺肿瘤 黑色素瘤 胃癌 / 食道癌	BRCA1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	-
非小细胞肺癌 乳腺癌 胸腺肿瘤 黑色素瘤 胃癌 / 食道癌	STMN1 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	-

药物名称	靶标基因及常见突变类型	预测			等级
胰腺癌 头颈癌 宫颈癌 卵巢癌 子宫肿瘤 前列腺癌 睾丸癌 小细胞肺癌 膀胱癌 骨肉瘤 软组织肉瘤 肾癌 阴茎癌 外阴癌 甲状腺癌	TEKT4 基因 A541G、A547G 突变	突变	疗效	可能↓	-
	TUBB3 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	-
伊立替康	TOP1 (TOPO I) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	-
非小细胞肺癌	TOP1 (TOPO I) 基因突变 G717-T729	突变	疗效	可能↓	-
结直肠癌	TOP1 (TOPO I) 基因突变 D533G/N	突变	疗效	可能↓	-
胃癌 / 食道癌	TOP1 (TOPO I) 基因突变 G503S	突变	疗效	可能↓	-
脑胶质瘤	TOP1 (TOPO I) 基因突变 E418	突变	疗效	可能↓	-
卵巢癌	UGT1A1*28 基因多态性	6/7TA	毒副作用	可能↑	1A
小细胞肺癌		7/7TA			
胰腺癌	UGT1A1*6 基因多态性 211G>A	G /A	毒副作用	可能↑	2A
软组织肉瘤		A /A			
中枢神经系统肿瘤					
拓扑替康					
卵巢癌 子宫肿瘤 小细胞肺癌 骨肉瘤 宫颈癌 软组织肉瘤 中枢神经系统肿瘤	TOP1 (TOPO I) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	-

药物名称	靶标基因及常见突变类型	预测			等级
吉西他滨 非小细胞肺癌 乳腺癌 胸腺肿瘤 食道癌 胰腺癌 胆管癌 头颈癌 宫颈癌 卵巢癌 子宫肿瘤 肾癌 小细胞肺癌 膀胱癌 睾丸癌 骨肉瘤 软组织肉瘤 霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤 恶性胸膜间皮瘤	CDA 基因多态性 79A>C	AC	毒副作用	可能↑	3
		CC			
	CDA 基因多态性 208G>A	GA	毒副作用	可能↑	3
		AA			
RRM1 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	-	
氨甲喋呤 乳腺癌 膀胱癌 骨肉瘤 软组织肉瘤 头颈癌 非霍奇金淋巴瘤 胃癌 中枢神经系统肿瘤	MTHFR 基因多态性 665C>T	突变	毒副作用	可能↑	2A
	DHFR 基因 C829T 多态性	T/T	疗效	可能↓	-
巯嘌呤类 急性淋巴细胞白血病	TPMT 基因多态性 719A>G	A/G	毒副作用	可能↑	1A
		G/G			
	TPMT*2 基因多态性 238G>C	G/C	毒副作用	可能↑	1A
		C/C			
TPMT*3B 基因多态性 460G>A	G/A	毒副作用	可能↑	1A	
	A/A				

药物名称	靶标基因及常见突变类型	预测			等级
培美曲塞					
非小细胞肺癌 (非鳞癌) 胸腺肿瘤 宫颈癌 卵巢癌 膀胱癌 恶性胸膜间皮瘤 中枢神经系统肿瘤	TYMS (TS) 基因多态性 2R/3R	3R/3R	疗效	可能↓	3
	TYMS (TS) 基因 6bp 纯合缺失多态性	缺失	疗效	可能↑	3
	TTF1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	-
长春碱类					
非小细胞肺癌 乳腺癌 胸腺肿瘤 黑色素瘤 脑胶质瘤 头颈癌 宫颈癌 卵巢癌 子宫肿瘤 小细胞肺癌 膀胱癌 睾丸癌 外阴癌 软组织肉瘤 神经内分泌肿瘤 霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤 急性淋巴细胞白血病 恶性胸膜间皮瘤 中枢神经系统肿瘤	BRCA1 基因	扩增	疗效	可能↑	-
	BRCA1 基因	失活 / 缺失	疗效	可能↓	-
	STMN1 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	-
	TUBB3 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	-
依托泊苷					
非小细胞肺癌 胸腺肿瘤 胃癌 / 食道癌 脑胶质瘤	UGT1A1*28 基因多态性	6/7TA 7/7TA	毒副作用	可能↑	1A
	UGT1A1*6 基因多态性 211G>A	G/A	毒副作用	可能↑	2A

药物名称	靶标基因及常见突变类型	预测			等级
卵巢癌 胆管癌 前列腺癌 睾丸癌		A/A			
小细胞肺癌 骨肉瘤	TOP2A (TOPOII α) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	-
霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤 白血病 神经内分泌肿瘤 软组织肉瘤 中枢神经系统肿瘤	CYP3A4*4 基因多态性 (A352G)	A/G G/G	毒副作用	可能↑	1A
替莫唑胺 黑色素瘤 脑胶质瘤 软组织肉瘤 神经内分泌肿瘤 小细胞肺癌 子宫肿瘤 中枢神经系统肿瘤	IDH1 基因 4、5 外显子突变 IDH2 基因 4 外显子突变	突变	疗效	可能↑	-
	MGMT基因扩增	扩增	疗效	可能↓	-
	MGMT基因失活	失活	疗效	可能↑	-
环磷酰胺 乳腺癌 卵巢癌 宫颈癌 小细胞肺癌 子宫肿瘤 睾丸癌 阴茎癌 膀胱癌 胸腺肿瘤 霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤	CYP2B6*6 基因多态性 (G516T/A785G) CYP2C9*3 基因多态性 (A1075C)	516T/T 785G/G C/C	毒副作用 疗效	可能↑ 可能↓	1B 1A

药物名称	靶标基因及常见突变类型	预测			等级
骨肉瘤 软组织肉瘤 脑胶质瘤 中枢神经系统肿瘤	CYP2C19*2 基因多态性 (G681A)	A/A	疗效	可能↓	1A
丝裂霉素 食道癌 肝癌 宫颈癌 膀胱癌 阴茎癌 胆管癌 外阴癌	NQO1基因C465T多态性	突变	疗效	可能↓	-
	NQO1 基因 C559T 多态性	突变	疗效	可能↓	2A

注：
临床注释等级来源于 PharmGKB Clinical Annotation Levels of Evidence, 1A、1B、2A、2B、3、4 表示多态性与药物之间的相关性等级，且证据支持程度依次降低。

- 1A: 相关性已在临床药理学联合会或药物基因组学指南中认可或在药物基因组学研究网络及其它主要卫生系统中实施；
- 1B: 相关性基于大量有显著性证据，此相关性必须在大于一个群体研究中具有重复性及显著性，且呈现较强的规模效应；
- 2A: 由 PharmGKB 定义位于 VIP (Very Important Pharmacogene, 非常重要的用药相关基因) 中的 2B 级相关性。由于 2A 级相关性位于已知的重要用药相关基因中，因此更可能具有功能显著性；
- 2B: 相关性基于多项重复性研究所得的中等程度证据，但其中某些研究可能缺乏统计学显著性或规模效应较小；
- 3: 相关性基于单一显著性 (尚无重复性) 研究或多项缺乏明确证据的研究；
- 4: 证据来自个别案例报告、非显著性研究或仅有体外、分子或功能分析证据。

附录 C: 肿瘤用药相关基因突变汇总

世和 1 号® 涵盖 ALK、EGFR、ERBB2 (Her2)、FGFR、MET、RET、ROS1、TP53、JAK-STAT、TGFβ、NF-κB、Wnt 等 20 余条重要癌症信号通路，并且包括以上癌症信号通路中每个重要基因。以 EGFR 通路为例，我们检测基因不止包括 EGFR，还包括 KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, MEK1/2, MYC, JUN, JAK 等 EGFR 通路中关键点基因，全面参考和覆盖 MyCancerGenome，保证基因解读的全面性和准确性。

本表格涵盖 NCCN 指南和世和 1 号®特有肿瘤用药相关位点，按基因首字母排序。

基因名称	常见突变	预测				
AKT1 基因	AKT1 基因 E17K 突变	西妥昔单抗	疗效	可能↓		
	AKT1 基因扩增或激活突变 (如 E17K 突变)	MK-2206 依维莫司	疗效	可能↑		
AKT2 基因	AKT2 基因扩增	MK-2206	疗效	可能↑		
		依维莫司				
AKT3 基因	AKT3 基因扩增	MK-2206	疗效	可能↑		
		依维莫司				
ALK 基因	ALK 基因融合	克唑替尼	疗效	可能↑		
		色瑞替尼				
		艾乐替尼				
		布吉他滨				
		Lorlatinib				
		厄洛替尼			疗效	可能↓
		吉非替尼				
		埃克替尼				
	克唑替尼					
	ALK 基因 1151T 插入突变	克唑替尼	疗效	可能↓		
		色瑞替尼				
		艾乐替尼				
		布吉他滨				
		Lorlatinib			疗效	可能↑
	ALK 基因 L1152R 突变	克唑替尼	疗效	可能↓		
色瑞替尼						
艾乐替尼						

基因名称	常见突变	预测		
		Lorlatinib	疗效	可能↑
		布吉他滨		
ALK 基因 C1156Y 突变		克唑替尼	疗效	可能↓
		艾乐替尼	疗效	可能↑
		Lorlatinib		
		布吉他滨		
		色瑞替尼		
		ALK 基因 F1174C 突变		克唑替尼
色瑞替尼				
艾乐替尼				
Lorlatinib	疗效			可能↑
ALK 基因 F1174L 突变		克唑替尼	疗效	可能↓
ALK 基因 I1171T/S/N 突变		克唑替尼	疗效	可能↓
		艾乐替尼		
		色瑞替尼	疗效	可能↑
		Lorlatinib		
ALK 基因 L1196M 突变		克唑替尼	疗效	可能↓
		艾乐替尼		
		色瑞替尼		
		布吉他滨		
		Lorlatinib		
ALK 基因 G1202R 突变		克唑替尼	疗效	可能↓
		色瑞替尼		
		艾乐替尼		
		布吉他滨		
		Lorlatinib	疗效	可能↑
ALK 基因 S1206Y 突变		克唑替尼	疗效	可能↓
		色瑞替尼		
		艾乐替尼	疗效	可能↑
		Lorlatinib		
ALK 基因 G1269A 突变		克唑替尼	疗效	可能↓

基因名称	常见突变	预测				
		色瑞替尼	疗效	可能↑		
		艾乐替尼				
		布吉他滨				
		Lorlatinib				
BIM 基因 (BCL2L11)	BIM(BCL2L11)基因缺失多态性	厄洛替尼	疗效	可能↓		
		吉非替尼				
		埃克替尼				
BRAF 基因	BRAF 基因突变 V600E/K	厄洛替尼	疗效	可能↓		
		吉非替尼				
		埃克替尼				
		依维莫司				
		伊马替尼				
		舒尼替尼				
	BRAF 基因 15 外显子其他突变	威罗菲尼	疗效	可能↑		
		达拉菲尼				
		Encorafenib				
		曲美替尼				
		Binimetinib				
		Cobimetinib				
		厄洛替尼			疗效	可能↓
		吉非替尼				
埃克替尼						
BRCA1 基因	BRCA1 基因扩增	铂类	疗效	可能↓		
		紫杉类	疗效	可能↑		
		长春碱类	疗效	可能↑		
	BRCA1 基因缺失 / 失活	长春碱类	疗效	可能↓		
		奥拉帕尼	疗效	可能↑		
		Rucaparib				
		Niraparib				

基因名称	常见突变	预测		
BRCA2 基因	BRCA2 基因缺失 / 失活	奥拉帕尼	疗效	可能↑
		Rucaparib		
		Niraparib		
CDA 基因	CDA 基因多态性 79A>C (A/C 或 C/C)	吉西他滨	毒副作用	可能↑
	CDA 基因多态性 208G>A (G/A 或 A/A)	吉西他滨	毒副作用	可能↑
CYP2B6 基因	CYP2B6*6 (G516T/A785G)多态性 T/T、G/G	环磷酰胺	毒副作用	可能↑
CYP2C9 基因	CYP2C9*3 (A1075C) 基因多态性 C/C	环磷酰胺	疗效	可能↓
CYP2C19 基因	CYP2C19*2 (G681A) 基因多态性 A/A	环磷酰胺	疗效	可能↓
CYP2D6 基因	CYP2D6*3 (A2637del) 基因多态性	他莫昔芬	疗效	可能↓
	CYP2D6*4 (G1934A) 基因多态性 A/A	他莫昔芬	疗效	可能↓
	CYP2D6*5 基因纯合缺失多态性	他莫昔芬	疗效	可能↓
	CYP2D6*6 (T1707del) 基因多态性	他莫昔芬	疗效	可能↓
	CYP2D6*10 (C100T) 基因多态性 T/T、C/T	他莫昔芬	疗效	可能↓
CYP3A4 基因	CYP3A4*4 A352G 基因多态性 A/G、G/G	依托泊苷	毒副作用	可能↑
CYP3A5 基因	CYP3A5*3 基因多态性	舒尼替尼	毒副作用	可能↑
DDR2 基因	DDR2 基因突变	达沙替尼	疗效	可能↑
DHFR 基因	DHFR 基因 C829T 多态性	氨甲喋呤	疗效	可能↓
DPYD 基因 (DPD)	DPYD*2A (DPD) 基因多态性 IVS14+1G>A	氟尿嘧啶类	毒副作用	可能↑
	DPYD*2B (DPD) 基因多态性 1627A>G	氟尿嘧啶类	毒副作用	可能↑
	DPYD*9A (DPD) 基因多态性 85T>C	氟尿嘧啶类	毒副作用	可能↑
	DPYD (DPD) 基因多态性 1236G>A	氟尿嘧啶类	毒副作用	可能↑
	DPYD (DPD) 基因多态性 2846A>T	氟尿嘧啶类	毒副作用	可能↑
	DPYD (DPD) 基因多态性 2194G>A	氟尿嘧啶类	毒副作用	可能↑
	DPYD (DPD) 基因突变 A496G	氟尿嘧啶类	毒副作用	可能↑
EGFR 基因	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	厄洛替尼	疗效	可能↑
		吉非替尼		
		埃克替尼		
		阿法替尼		
		奥希替尼		
		Rociletinib		
		EGF816		

基因名称	常见突变	预测		
	EGFR 基因突变 T790M	AZD3759		
		厄洛替尼	疗效	可能↓
		吉非替尼		
		埃克替尼		
		阿法替尼	疗效	可能↑
		奥希替尼		
		Rociletinib		
	EGF816	疗效	可能↓	
	EGFR 基因 C797S 突变			
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	厄洛替尼	疗效	可能↑
		吉非替尼		
		埃克替尼		
		阿法替尼		
		奥希替尼		
		Rociletinib		
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	厄洛替尼	疗效	可能↓
		吉非替尼		
		埃克替尼		
阿法替尼				
奥希替尼				
Rociletinib				
AUY922		疗效	可能↑	
EGFR 基因 18、19、20、21 外显子其他耐药突变	厄洛替尼	疗效	可能↓	
	吉非替尼			
	埃克替尼			
EPHA2 基因	EPHA2 基因扩增	达沙替尼	疗效	可能↑
ERBB2 基因 (HER2)	ERBB2 基因扩增	曲妥珠单抗	疗效	可能↑
		帕妥珠单抗		
		T-DM1		
		拉帕替尼		
	ERBB2 基因插入突变 G776 (YVMA)	厄洛替尼	疗效	可能↓

基因名称	常见突变	预测		
	ERBB2 基因 20 外显子非移码插入突变	吉非替尼	疗效	可能↓
		厄洛替尼		
		吉非替尼		
		埃克替尼		
		阿法替尼	疗效	可能↑
		曲妥珠单抗		
		帕妥珠单抗		
		T-DM1		
		拉帕替尼		
ERCC1 基因	ERCC1 基因多态性 N118N (C/C)	铂类	疗效	可能↑
ERCC2 基因	ERCC2 基因多态性 K751Q (K/Q 或 Q/Q)	铂类	疗效	可能↓
FGFR1 基因	FGFR1 基因扩增	帕纳替尼	疗效	可能↑
		多韦替尼		
		尼达尼布		
		AZD4547		
		BGJ398		
		Lucitanib		
FGFR2 基因	FGFR2 基因扩增	帕纳替尼	疗效	可能↑
		尼达尼布		
		AZD4547		
		BGJ398		
		Lucitanib		
FGFR3 基因	FGFR3 基因扩增	帕纳替尼	疗效	可能↑
		尼达尼布		
		BGJ398		
		Lucitanib		
FGFR4 基因	FGFR4 基因扩增	帕纳替尼	疗效	可能↑
GSTM1 基因	GSTM1 基因纯合缺失多态性	铂类	疗效	可能↑
GSTP1 基因	GSTP1 基因多态性 I105V (I/V 或 V/V)	铂类	疗效	可能↑
		蒽环类		
GSTT1 基因	GSTT1 基因纯合缺失多态性	铂类	疗效	可能↑

基因名称	常见突变	预测			
IDH1 基因	IDH1 基因 4、5 外显子突变	替莫唑胺	疗效	可能↑	
IDH2 基因	IDH2 基因 4 外显子突变	替莫唑胺	疗效	可能↑	
KIT 基因 (c-KIT)	KIT 基因 9、13、14、17 外显子突变	索拉非尼	疗效	可能↑	
		阿西替尼	疗效	可能↑	
	帕唑帕尼				
	西地尼布				
	KIT 基因 9、13、14 外显子突变	舒尼替尼			
		KIT 基因 11 外显子突变	阿西替尼	疗效	可能↓
			帕唑帕尼		
	舒尼替尼				
	KIT 基因 9、11、13、17、18 外显子突变		伊马替尼	疗效	可能↑
			达沙替尼		
			尼洛替尼		
			瑞戈菲尼		
卡博替尼					
多韦替尼					
KRAS 基因	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61 密码子突变)	厄洛替尼	疗效	可能↓	
		吉非替尼			
		埃克替尼			
		西妥昔单抗			
		尼妥珠单抗			
		帕尼单抗			
		依维莫司			
MAP2K1 基因 (MEK1)	MAP2K1 基因 Q56P 突变	厄洛替尼	疗效	可能↓	
		吉非替尼			
		埃克替尼			
	MAP2K1 基因 K57N 突变	厄洛替尼	疗效	可能↓	
		吉非替尼			
		埃克替尼			
	MAP2K1 基因 D67N 突变	厄洛替尼	疗效	可能↓	
		吉非替尼			

基因名称	常见突变	预测		
		埃克替尼		
MDM2 基因	MDM2 基因扩增	蒽环类	疗效	可能↓
MET 基因	MET 基因扩增	厄洛替尼	疗效	可能↓
		吉非替尼		
		埃克替尼	疗效	可能↑
		克唑替尼		
	卡博替尼			
	Foretinib			
		AMG 337		
		沃利替尼		
	MET 基因 14 外显子跳读	克唑替尼	疗效	可能↑
		沃利替尼		
MGMT 基因	MGMT基因扩增	替莫唑胺	疗效	可能↓
	MGMT基因失活	替莫唑胺	疗效	可能↑
MTHFR 基因	MTHFR 基因多态性 665C>T	氟尿嘧啶类	疗效	可能↑
		氨甲喋呤	毒副作用	可能↑
MTOR 基因	MTOR 基因扩增	依维莫司	疗效	可能↑
		替西罗莫司		
NOTCH2 基因	NOTCH2 基因扩增	Tarextumab	疗效	可能↑
NQO1 基因	NQO1 (C465T) 基因多态性 C/T、 T/T	丝裂霉素	疗效	可能↓
	NQO1 (C559T) 基因多态性 C/T、 T/T	丝裂霉素	疗效	可能↓
NRAS 基因	NRAS 基因 2、3 外显子(12、61 密码子)突变	厄洛替尼	疗效	可能↓
		吉非替尼		
		埃克替尼		
		西妥昔单抗		
NTRK1 基因	NTRK1 基因融合	Entrectinib	疗效	可能↑
		Larotrectinib	疗效	可能↑
NTRK2 基因	NTRK2 基因融合	Entrectinib	疗效	可能↑
		Larotrectinib	疗效	可能↑
NTRK3 基因	NTRK3 基因融合	Entrectinib	疗效	可能↑
		Larotrectinib	疗效	可能↑

基因名称	常见突变	预测		
PDGFRA 基因	PDGFRA 基因扩增	索拉非尼	疗效	可能↑
		阿西替尼		
		帕唑帕尼		
		尼达尼布		
		西地尼布		
		舒尼替尼		
		Lucitanib		
		Olaratumab		
		伊马替尼		
		达沙替尼		
		尼洛替尼		
	PDGFRA 基因 12 外显子突变	伊马替尼	疗效	可能↑
		舒尼替尼		
	PDGFRA 基因 14 外显子突变	伊马替尼	疗效	可能↑
	PDGFRA 基因 18 外显子 D842V 突变	伊马替尼	疗效	可能↓
舒尼替尼				
PDGFRA 基因 18 外显子其他突变	伊马替尼	疗效	可能↑	
PDGFRB 基因	PDGFRB 基因扩增	索拉非尼	疗效	可能↑
		阿西替尼		
		帕唑帕尼		
		尼达尼布		
		西地尼布		
		舒尼替尼		
		伊马替尼		
		达沙替尼		
		尼洛替尼		
		瑞戈菲尼		
		Lucitanib		
PIK3CA 基因	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	厄洛替尼	疗效	可能↓
		吉非替尼		
		埃克替尼		

基因名称	常见突变	预测		
		阿法替尼		
		曲妥珠单抗		
		帕妥珠单抗		
		T-DM1		
		拉帕替尼		
		依维莫司	疗效	可能↑
		替西罗莫司		
		MK-2206		
		Buparlisib		
		Taselisib		
PTCH1 基因	PTCH1 基因失活/缺失	Vismodegib	疗效	可能↑
PTEN 基因	PTEN 基因缺失/截短 (如 R233X)	厄洛替尼	疗效	可能↓
		吉非替尼		可能↓
		MK-2206	疗效	可能↑
RET 基因	RET 基因融合	阿西替尼	疗效	可能↑
		瑞戈菲尼		
		凡德他尼		
		卡博替尼		
	RET 基因 C634R/T/W、M918T 突变	阿西替尼	疗效	可能↑
		瑞戈菲尼		
凡德他尼				
ROS1 基因	ROS1 基因融合	克唑替尼	疗效	可能↑
		Lorlatinib		
		厄洛替尼	疗效	可能↓
		吉非替尼		
		埃克替尼		
	ROS1 基因 G2032R 突变	克唑替尼	疗效	可能↓
RRM1 基因	RRM1 基因扩增	吉西他滨	疗效	可能↓
SMO 基因	SMO 扩增或激活突变 (如 W535L, R562Q)	Vismodegib	疗效	可能↑
		Odomzo		
	SMO 耐药突变 D473H	Vismodegib	疗效	可能↓

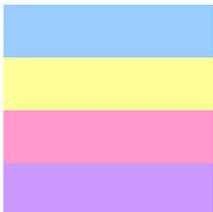
基因名称	常见突变	预测		
		Odomzo		
SRC 基因	SRC 基因扩增	达沙替尼	疗效	可能↑
STMN1 基因	STMN1 基因扩增	紫杉类	疗效	可能↓
		长春碱类		
TEKT4 基因	TEKT4 基因 A541G、A547G 突变	紫杉类	疗效	可能↓
TOP1 基因 (TOPO I)	TOP1 基因扩增	伊立替康	疗效	可能↑
		拓扑替康		
	TOP1 (TOPO I) 基因突变 G717-T729	伊立替康	疗效	可能↓
	TOP1 (TOPO I) 基因突变 D533G/N	伊立替康	疗效	可能↓
	TOP1 (TOPO I) 基因突变 G503S	伊立替康	疗效	可能↓
	TOP1 (TOPO I) 基因突变 E418	伊立替康	疗效	可能↓
TOP2A 基因 (TOPO II)	TOP2A 基因扩增	蒽环类	疗效	可能↑
		依托泊苷		
TP53 基因	TP53 基因失活 / 缺失突变	氟尿嘧啶类	疗效	可能↓
		铂类		
TPMT 基因	TPMT 基因多态性 719A>G (A/G 或 G/G)	巯嘌呤类	毒副作用	可能↑
	TPMT*2 基因多态性 238G>C (G/C 或 C/C)	巯嘌呤类	毒副作用	可能↑
	TPMT*3B 基因多态性 460G>A (G/A 或 A/A)	巯嘌呤类	毒副作用	可能↑
TSC1 基因	TSC1 基因缺失 / 截短	依维莫司	疗效	可能↑
TSC2 基因	TSC2 基因缺失 / 截短	依维莫司	疗效	可能↑
TTF1 基因	TTF1 基因扩增	培美曲塞	疗效	可能↑
TUBB3 基因	TUBB3 基因扩增	紫杉类	疗效	可能↓
		长春碱类		
TYMS 基因 (TS)	TYMS 基因多态性 3R/3R	氟尿嘧啶类	疗效	可能↓
		培美曲塞		
	TYMS 基因多态性 -6bp/-6bp	氟尿嘧啶类	疗效	可能↑
		培美曲塞		
UGT1A1 基因	UGT1A1*6 基因多态性 211G>A (G/A 或 A/A)	伊立替康	毒副作用	可能↑
		依托泊苷		
	UGT1A1*28 基因多态性 (6/7TA 或 7/7TA)	伊立替康	毒副作用	可能↑
		依托泊苷		

基因名称	常见突变	预测		
XRCC1 基因	XRCC1 基因多态性 R399Q (R/R)	铂类	疗效	可能↑

附录 D: 422 基因列表

ABCB1(MDR1)	CDK10	ERCC1	IDH2	MYC	PRKAR1A	SPOP
ABCB4	CDK12	ERCC2	IGF1R	MYCL	PRKCI	SPRY4
ABCC2(MRP2)	CDK4	ERCC3	IGF2	MYCN	PRKDC	SRC
ADH1A	CDK6	ERCC4	IKBKE	MYD88	PRSS1	SRY
ADH1B	CDK8	ERCC5	IKZF1	MYH9	PRSS3	STAG2
ADH1C	CDKN1A	ESR1	IL7R	NAT1	PTCH1	STAT3
AIP	CDKN1B	ETV1	INPP4B	NAT2	PTEN	STK11
AKT1	CDKN1C	ETV4	IRF2	NBN	PTK2	STMN1
AKT2	CDKN2A	EWSR1	JAK1	NCOR1	PTPN11	STT3A
AKT3	CDKN2B	EXT1	JAK2	NF1	PTPN13	SUFU
ALDH2	CDKN2C	EXT2	JAK3	NF2	PTPRD	TEK
ALK	CEBPA	EZH2	JARID2	NFE2L2	QKI	TEKT4
AMER1	CEBPB	FANCA	JUN	NFKBIA	RAC1	TERC
APC	CEBPD	FANCC	KDM5A	NKX2-1	RAC3	TERT
AR	CEP57	FANCD2	KDM6A	NKX2-2	RAD50	TET2
ARAF	CHD4	FANCE	KDR(VEGFR2)	NKX2-4	RAD51	TGFBR2
ARID1A	CHEK1	FANCF	KEAP1	NOTCH1	RAD51C	THADA
ARID1B	CHEK2	FANCG	KIF1B	NOTCH2	RAD51D	TMEM127
ARID2	CLEC2D	FANCL	KIF5B	NOTCH3	RAF1	TMPRSS2
ARID5B	CREBBP	FANCM	KIT	NPM1	RARA	TNFAIP3
ASCL4	CRKL	FAT1	KITLG	NQO1	RARG	TNFRSF11A
ASXL1	CSF1R	FBXW7	KLLN	NRAS	RASGEF1A	TNFRSF14
ATF1	CTCF	FGF19	KMT2A(MLL)	NRG1	RB1	TNFRSF19
ATIC	CTLA4	FGFR1	KMT2B	NSD1	RECQL4	TNFSF11
ATM	CTNNB1	FGFR2	KMT2C	NTRK1	RELN	TOP1
ATR	CUL3	FGFR3	KMT2D(MLL2)	NTRK3	RET	TOP2A
ATRX	CUX1	FGFR4	KRAS	PAK3	RHOA	TP53
AURKA	CXCR4	FH	LHCGR	PALB2	RICTOR	TP63
AURKB	CYLD	FLCN	LMO1	PALLD	RNF43	TPMT
AXIN2	CYP19A1	FLT1(VEGFR1)	LRP1B	PARK2	ROS1	TSC1
AXL	CYP2A13	FLT3	LYN	PARP1	RPTOR	TSC2
BAI3	CYP2A6	FLT4	LZTR1	PARP2	RRM1	TSHR
BAK1	CYP2A7	FOXA1	MAP2K1(MEK1)	PAX5	RUNX1	TTF1
BAP1	CYP2B6*6	FOXP1	MAP2K2(MEK2)	PBRM1	RUNX1T1	TUBB

BARD1	CYP2C19*2	FRG1	MAP2K4	PDCD1(PD1)	RUNX3	TUBB2A
BCL2	CYP2C9*3	GATA1	MAP3K1	PDCD1LG2(PD-L2)	SBDS	TUBB2B
BCL2L11(BIM)	CYP2D6	GATA2	MAP3K4	PDE11A	SDC4	TUBB3
BCR	CYP3A4*4	GATA3	MAP4K3	PDGFRA	SDHA	TUBB4A
BIRC3	CYP3A5	GATA4	MAX	PDGFRB	SDHB	TUBB4B
BLM	DAXX	GATA6	MCL1	PDK1	SDHC	TUBB6
BMPRI1A	DDR2	GNA11	MDM2	PGR	SDHD	TYMS
BRAF	DENND1A	GNA15	MDM4	PHOX2B	SEPT9	U2AF1
BRCA1	DHFR	GNAQ	MECOM	PIK3C3	SETBP1	UGT1A1
BRCA2	DHFRL1	GNAS	MED12	PIK3CA	SETD2	VEGFA
BRD4	DICER1	GRIN2A	MEF2B	PIK3R1	SF3B1	VHL
BRIP1	DNMT3A	GRM3	MEN1	PIK3R2	SGK1	WAS
BTG2	DPYD	GRM8	MET	PKHD1	SLC34A2	WISP3
BTK	DUSP2	GSTM1	MGMT	PLAG1	SLC7A8	WRN
BUB1B	EGFR	GSTM4	MITF	PLK1	SMAD2	WT1
c11orf30	EML4	GSTM5	MLH1	PMS1	SMAD3	XPA
CASP8	EP300	GSTP1	MLH3	PMS2	SMAD4	XPC
CBL	EPAS1	GSTT1	MLLT1	POLD1	SMAD7	XRCC1
CBLB	EPCAM	HDAC2	MLLT3	POLD3	SMARCA4	YAP1
CC2D2B	EPHA2	HDAC9	MLLT4	POLE	SMARCB1	ZNF2
CCND1	EPHA3	HGF	MPL	POLH	SMO	ZNF217
CCNE1	EPHA5	HLA-A	MRE11A	POT1	SOS1	ZNF703
CD274(PD-L1)	EPHB2	HNF1A	MSH2	PPP2R1A	SOX1	
CD74	ERBB2(HER2)	HNF1B	MSH6	PRDM1	SOX14	
CDA	ERBB2IP	HRAS	MTHFR	PRF1	SOX2	
CDC73	ERBB3	HSD3B1	MTOR	PRKACA	SOX21	
CDH1	ERBB4	IDH1	MUTYH	PRKACG	SOX3	



靶向用药关键基因

化疗用药关键基因

遗传风险基因

(以上未包含)其他重要驱动基因

世和基因生物技术有限公司简介

世和基因生物技术有限公司是癌症个体化医疗诊断的先行者，2008 年末一批在生物医药领域有突出贡献的北美华人科学家开始致力于高通量全景癌症基因测序的研究。世和基因北美总部坐落在加拿大多伦多，中国总部落户于南京，此外世和在美国斯坦福大学设有生物信息学分部。

世和基因的核心团队拥有多名专攻癌症的癌症生物学博士和生物信息学博士及具有丰富企业管理及资本市场经验的高级管理人员，成员均来自北美和中国著名高校，如斯坦福大学、多伦多大学、哥伦比亚大学和北京大学等。世和的科学顾问团队由多位国际顶级肿瘤专家组成，包括来自哈佛大学、麻省理工学院、多伦多大学和中国科学院的专家学者。世和已与国内外多所著名医院以合作方式进行临床诊断以及开展转化医学研究。

世和基因已依据 CAP 及国内外相关技术指导准则完成技术平台验证，通过卫计委临床检验中心肿瘤诊断与治疗高通量测序检测室间质评，并已满分无瑕疵通过 CAP 高通量体系验收。



Precision Care for Better Life.

本检测的开发及各项指标的评估由南京世和基因生物技术公司完成，并未经过美国食品药品监督管理局通过或批准。美国食品药品监督管理局对本检测投放市场前的审批不做要求。本检测为临床检测，不应用于调查或研发目的使用。

Precision Care for Better Life.