

检测报告

● 基本信息

样品编号	17011903		送检时间	2017-01-19	
样品类型	血浆		住院号		
送检单位	海慈医院		检测项目	NGS-panel 23	
姓名	荆慧萍	性别	女	年龄	56
检测方法	基因捕获与高通量测序		病例诊断	肺腺癌 3 期	

● 检测结果汇总

● 靶向药物提示

● 意义明确突变

基因 (突变频率)	检测结果	提示 (仅供参考)
EGFR (1%)	exon20,c.2312A> C,p.N771T	此突变降低对 EGFR-TKI 敏感性; 厄洛替尼、吉非替尼和埃克替尼: 一代 EGFR-TKI, 可逆的 EGFR 抑制剂。FDA 或 CFDA 批准用于治疗 非小细胞肺癌; 疾病缓解率 60-90%。 EGFR 致癌突变主要位于第 18、19、20 和 21 号外显 子; 部分突变位点降低对 EGFR-TKI 敏感性, 包括 T790M、D761Y、V769L 等位点。

● 意义不明确突变

基因 (突变频率)	检测结果	提示 (仅供参考)
EGFR (24%)	exon20,c.2353A> C,p.T785P	EGFR 致癌突变主要位于第 18、19、20 和 21 号外显 子; 其中 21 外显子 L858R 突变和 19 外显子的缺失突 变最常见; 也存在一些非常见的药敏突变, 如 V765A、 N826S 和 A839T 等。这些突变对一代 EGFR-TKI、可 逆的 EGFR 抑制剂: 厄洛替尼、吉非替尼和埃克替尼 敏感。FDA 或 CFDA 批准用于治疗非小细胞肺癌, 疾 病缓解率 60-90%。

		此位点为 T785P，对 EGFR-TKI 可能敏感。
NTRK1 (21%)	exon16,c.2224C> T,p.R742W	<p>在甲状腺乳头状癌、肺癌和多形性胶质母细胞瘤存在 NTRK1 基因融合；与 NTRK1 融合的基因包括 TPM3、TFG、TPR、MPRIIP 和 CD74。</p> <p>用于 NTRK1 融合的药物有 Crizotinib，NTRK 抑制剂 ARRY-470、Lestaurtinib 和 LOXO-101。其中，LOXO-101 在 TRK 基因融合的癌症患者中具有持续的效用，而且不受癌症类型的限制，在软组织恶性肿瘤、甲状腺癌、唾液腺癌、胃肠癌、非小细胞癌中均观察到有患者有应答，2016 年底开展 II 期临床试验。</p> <p>此位点突变为错义突变，非融合突变，用药效果未知。</p>
MET (17%)	exon20,c.3799-3 T>A	<p>MET 基因扩增和 14 号外显子的跳跃都能引起 MET 过度激活。克唑替尼(Crizotinib)是 2011 年由 FDA 批准的治疗肺癌药物，是肝细胞生长因子受体 C-Met 的酪氨酸激酶抑制剂。</p> <p>此位点影响 20 号外显子剪切，非常见热点突变，用药效果未知。</p>
RET (17%)	exon7,c.1324C> A,p.L442M	<p>RET 基因与 KIF5B、CCDC6、ACON4、TRIM33 等基因发生融合后，会持续激活 RET 酪氨酸激酶区域及下游的 PI3K/AKT、RAS/MAPK 等信号通路，进而引起肿瘤的发生。RET 基因融合在非小细胞肺癌中的发生频率约为 1%，主要发生于年轻、非吸烟的腺癌患者。NCCN 指南建议 RET 基因发生融合的非小细胞肺癌患者可以从 Cabozantinib 治疗中获益。此位点突变非融合突变，经预测分析：显著影响蛋白功能，用药效果未知。</p>
ALK (16%)	exon27,c.3992C> A,p.P1331H	<p>ALK 能与 EML4 等基因融合引起活性增加而致癌，克唑替尼、色瑞替尼和 Alectinib 都批准用于 ALK 融合患者。此外，ALK 基因特定位点突变会导致对克唑替尼耐药，主要有：G1202R，L1196M 和 S1206Y 等位点。</p> <p>此突变位点非上述热点突变，用药效果未知。</p>

● 热点突变检测结果详细列表

基因	氨基酸变化	结果	治疗提示
AKT1	E17K	未突变	突变激活 PI3K 通路，临床前试验表明对 GSK2141795B 敏感
ALK	G1269A	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，可能对二代 ALK 抑制剂敏感
ALK	S1206Y	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，可能对二代 ALK 抑制剂敏感
ALK	G1202R	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，可能对二代 ALK 抑制剂敏感
ALK	L1196M	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，可能对二代 ALK 抑制剂敏感
ALK	L1198F	未突变	突变对恢复对 ALK 抑制克唑替尼敏感，可能对二代 ALK 抑制剂耐药
ALK	R1275Q	未突变	突变对恢复对 ALK 抑制克唑替尼敏感，可能对二代 ALK 抑制剂耐药
ALK	F1174L	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，可能对二代 ALK 抑制剂敏感
ALK	I1171N	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，对色瑞替尼敏感
ALK	I1171T	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，对色瑞替尼敏感
ALK	C1156Y	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，可能对二代 ALK 抑制剂敏感
ALK	T1151_L1152insT	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，可能对二代 ALK 抑制剂敏感
ALK	L1152R	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，可能对二代 ALK 抑制剂敏感
ALK	D1203N	未突变	突变对一代 ALK 克唑替尼抑制剂耐药，可能对二代 ALK 抑制剂敏感
ALK	V1180L	未突变	突变对 ALK 抑制色瑞替尼敏感
ALK	融合	未突变	融合对 ALK 抑制敏感
BIM	2903bp 缺失	未突变	降低对 TKI 治疗的敏感性
BRAF	V600E	未突变	突变对威罗菲尼或者曲美替尼和达拉菲尼敏感，对 EGFR 单抗耐药
BRAF	L597V	未突变	突变对达沙替尼不敏感
BRAF	D594N	未突变	突变导致 BRAF 失活，当伴随 RAS 活化时，可能对 MEK 抑制剂敏感
BRAF	N581S	未突变	突变引起 BRAF 活性轻度上升
BRAF	Y472C	未突变	突变导致 BRAF 失活，有个例患者对达沙替尼敏感
BRAF	G469E	未突变	突变激活 BRAF 活性，对 EGFR 单抗药物治疗无应答
BRAF	G469A	未突变	突变激活 BRAF 活性，对 EGFR 单抗药物治疗无应答
BRAF	G466E	未突变	突变引起 BRAF 活性轻度上升，对 BRAF 抑制剂敏感性未知

*注：检测结果只对本样品负责，仅供临床参考，不作为临床诊疗的唯一依据。

如有任何疑问，请与我们联系

BRAF	G466V	未突变	突变激活 BRAF 活性，对达沙替尼敏感，对 EGFR 单抗药物无应答
BRAF	G466R	未突变	突变导致 BRAF 失活
BRAF	V600D	未突变	突变增加对 BRAF 抑制剂敏感性，可能对威罗菲尼等治疗有应答
BRAF	V600R	未突变	突变增加对 BRAF 抑制剂敏感性，可能对威罗菲尼等治疗有应答
BRAF	V600K	未突变	突变对威罗菲尼或者曲美替尼和达拉菲尼敏感，对 EGFR 单抗耐药
BRCA1	终止或移码	未突变	突变对奥拉帕尼可能有效
BRCA2	终止或移码	未突变	突变对奥拉帕尼可能有效
DDR2	S768R	未突变	临床研究表明有突变的肺鳞癌患者，dasatinib+erlotinib 治疗有应答
EGFR	G719C	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	G719	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	S768I	未突变	突变降低对 EGFR-TKI 敏感性，部分患者有应答
EGFR	T790M	未突变	突变增加三代 EGFR-TKI 敏感性，对一代 EGFR-TKI 耐药
EGFR	C797S	未突变	突变降低三代 EGFR-TKI 敏感性、耐药
EGFR	L798I	未突变	突变降低三代 EGFR-TKI 敏感性、耐药
EGFR	L858R	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	L861Q	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	V689M	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	N700D	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E709K	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E709Q	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	S720P	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E749K	未突变	突变增加肺癌细胞对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E762G	未突变	突变降低肺癌细胞对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	A767T	未突变	突变降低肺癌细胞对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	V765A	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	T783A	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	N826S	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	A839T	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	G863D	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	D761Y	未突变	突变降低对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	V769L	未突变	突变降低对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	N771T	突变	突变降低对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E746_A750del	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	L747_A750>P	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	L747_T75	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性

	1del		
EGFR	E746_T75 1>I	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E746_T75 1del	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E746_T75 1>A	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E746_S75 2>A	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E746_S75 2>V	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	E746_S75 2>D	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	L747_E74 9del	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	L747_S75 2del	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	L747_A75 3>Q	未突变	突变增加对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	V769_D77 0insASV	未突变	突变降低对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	D770_N77 1insG	未突变	突变降低对 EGFR-TKI 敏感性
EGFR	H773_V77 4insH	未突变	突变降低对 EGFR-TKI 敏感性
ERBB2	扩增	未突变	突变增加对阿法替尼敏感性，对一代 EGFR-TKI 不敏感、耐药
ERBB2	G309A	未突变	临床前试验表明突变对赫赛汀/拉帕替尼/neratinib 敏感
ERBB2	S310F	未突变	突变对赫赛汀敏感
ERBB2	R678Q	未突变	临床前试验表明突变对赫赛汀/拉帕替尼/neratinib 敏感
ERBB2	L755M	未突变	突变可能对 neratinib 敏感,细胞学试验对拉帕替尼耐药
ERBB2	L755S	未突变	临床前试验表明突变对 neratinib 敏感,细胞学试验对拉帕替尼耐药
ERBB2	D769Y	未突变	临床前试验表明突变对赫赛汀/拉帕替尼/neratinib 敏感
ERBB2	D769H	未突变	临床前试验表明突变对赫赛汀/拉帕替尼/neratinib 敏感
ERBB2	V777L	未突变	临床前试验表明突变对赫赛汀/拉帕替尼/neratinib 敏感
ERBB2	V842I	未突变	临床前试验表明突变对赫赛汀/拉帕替尼/neratinib 敏感
ERBB2	R896C	未突变	临床前试验表明突变对赫赛汀/拉帕替尼/neratinib 敏感
ERBB2	Y772_A77 5dupYVM A	未突变	突变增加对阿法替尼敏感性，对一代 EGFR-TKI 不敏感、耐药
ERBB2	M774_A77 5insAYVM	未突变	突变增加对阿法替尼敏感性，对一代 EGFR-TKI 不敏感、耐药
ERBB2	A775_G77	未突变	突变增加对阿法替尼敏感性，对一代 EGFR-TKI 不敏感、

*注：检测结果只对本样品负责，仅供临床参考，不作为临床诊疗的唯一依据。
如有任何疑问，请与我们联系

	6insYVMA		耐药
ERBB2	G776>VC	未突变	突变增加对阿法替尼敏感性，对一代 EGFR-TKI 不敏感、耐药
ERBB2	P780_Y781insGSP	未突变	突变增加对阿法替尼敏感性，对一代 EGFR-TKI 不敏感、耐药
FGFR1	扩增	未突变	扩增增加非小细胞肺癌细胞对泛 FGFR 抑制剂敏感
FGFR3	融合	未突变	融合可能对 FGFR 抑制剂敏感，如帕唑帕尼、JNJ-42756493 等
FGFR3	扩增	未突变	扩增可能对 FGFR 抑制剂敏感，如帕唑帕尼、JNJ-42756493 等
HRAS	A146R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	A146S	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	A146V	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	A146P	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	A146T	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	K117N	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	E62G	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	Q61H	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	Q61L	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	Q61P	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	Q61R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	Q61K	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	A59E	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	A59T	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G13A	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G13D	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G13V	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G13C	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G13R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G12A	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G12D	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G12V	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G12R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G12C	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G12R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
HRAS	G12S	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	A146R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	A146S	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	A146V	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	A146P	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	A146T	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	K117N	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	Q61H	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药

*注：检测结果只对本样品负责，仅供临床参考，不作为临床诊疗的唯一依据。

如有任何疑问，请与我们联系

KRAS	Q61L	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	Q61P	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	Q61R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	Q61K	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	A59E	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	A59T	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G13A	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G13D	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G13V	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G13C	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G13R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G13S	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G12A	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G12D	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G12V	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G12R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G12C	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G12R	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
KRAS	G12S	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感、耐药
MET	Exon 14 skipping	未突变	突变对 MET 抑制剂克唑替尼敏感
MET	扩增	未突变	突变对 MET 抑制剂克唑替尼敏感
MEK1	Q56P	未突变	突变可能对抑制剂 AZD6244 有效，可引起 EGFR-TKI 耐药
MEK1	K57N	未突变	突变可能对抑制剂 AZD6244 有效，可引起 EGFR-TKI 耐药
MEK1	D67N	未突变	突变可能对抑制剂 AZD6244 有效，可引起 EGFR-TKI 耐药
NRAS	A146R	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果，对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	A146S	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果，对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	A146V	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果，对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	A146P	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果，对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	Q61L	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果，对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	Q61P	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果，对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	Q61R	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果，对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	Q61E	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果，对 EGFR-TKI

			不敏感
NRAS	Q61K	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G13A	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	A59E	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	A59T	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	A59D	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G13D	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G13V	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G13R	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G13C	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G12A	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G12D	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G12V	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G12C	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G12R	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NRAS	G12S	未突变	突变增加司美替尼和同位素联合治疗效果, 对 EGFR-TKI 不敏感
NTRK1	融合	未突变	I 期临床试验表明融合对药物 LOXO-101 敏感
PDGFR A	D842V	未突变	突变导致 GIST 患者对格列卫耐药
PIK3CA	E542K	未突变	突变对 PIK3CA/mTOR 双重抑制剂 PI-103 敏感, 对 EGFR-TKI 耐药
PIK3CA	E545Q	未突变	突变对 PIK3CA/mTOR 双重抑制剂 PI-103 敏感, 对 EGFR-TKI 耐药
PIK3CA	H1047L	未突变	突变对 PIK3CA/mTOR 双重抑制剂 PI-103 敏感, 对 EGFR-TKI 耐药
PIK3CA	H1047R	未突变	突变对 PIK3CA/mTOR 双重抑制剂 PI-103 敏感, 对 EGFR-TKI 耐药
PIK3CA	E545K	未突变	突变对 PIK3CA/mTOR 双重抑制剂 PI-103 敏感, 对 EGFR-TKI 耐药

PIK3CA	E545G	未突变	突变激活 PIK3CA 信号通路，对 PI3K 抑制剂 buparlisib 治疗意义不明
PIK3CA	E545V	未突变	突变激活 PIK3CA 信号通路，对 PI3K 抑制剂 buparlisib 治疗意义不明
PIK3CA	Q546E	未突变	突变激活 PIK3CA 信号通路，对 PI3K 抑制剂 buparlisib 治疗意义不明
PIK3CA	Q546K	未突变	突变激活 PIK3CA 信号通路，对 PI3K 抑制剂 buparlisib 治疗意义不明
PIK3CA	Q546L	未突变	突变激活 PIK3CA 信号通路，对 PI3K 抑制剂 buparlisib 治疗意义不明
PIK3CA	Q546P	未突变	突变激活 PIK3CA 信号通路，对 PI3K 抑制剂 buparlisib 治疗意义不明
PIK3CA	Q546R	未突变	突变激活 PIK3CA 信号通路，对 PI3K 抑制剂 buparlisib 治疗意义不明
PIK3CA	D549N	未突变	突变激活 PIK3CA 信号通路，对 PI3K 抑制剂 buparlisib 治疗意义不明
PIK3CA	R88Q	未突变	突变对 EGFR-TKI 治疗不敏感性、耐药
PTEN	终止或移码	未突变	突变激活 PI3K 通路，可能对 PI3K 抑制剂敏感
RET	融合	未突变	融合增加对 RET 抑制剂卡博替尼敏感性
RICTOR	扩增	未突变	扩增增加对 TORC1/2 抑制剂敏感性
ROS1	融合	未突变	融合增加对 ROS1 抑制剂克唑替尼和色瑞替尼敏感性
TP53	终止或移码	未突变	重要抑癌基因，临床研究表明突变后对 APR-246 可能有效
TSC1	终止或移码	未突变	重要抑癌基因，mTOR 抑制剂对于 TSC1/2 终止突变的患者有潜在的疗效
TSC2	终止或移码	未突变	重要抑癌基因，mTOR 抑制剂对于 TSC1/2 终止突变的患者有潜在的疗效

检测员：刘华清

日期：2017-01-26

复核员：巩子英

日期：2017-01-26

● 可作用基因组变异

基因	说明
EGFR	基因介绍:
	EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)是膜受体酪氨酸激酶家族成员之一, 是上皮生长因子(EGF)细胞增殖和信号传导的受体。EGFR 属于 ErbB 受体家族的一种, 该家族包括 EGFR (ErbB-1),HER2/c-neu(ErbB-2),Her 3(ErbB-3) 和 Her 4(ErbB-4)。EGFR 也被称作 HER1、ErbB1, 突变或过表达一般会引发肿瘤。EGFR 位于细胞膜表面, 靠与配体结合来激活, 包括 EGF 和 TGF α (transforming growth factor α) [1]。当 EGFR 被配体激活, 形成二聚体而激活酪氨酸激酶, 引起细胞内多种信号通路的级联激活反应, 调节相关重要基因的表达, 从而影响细胞的增殖、迁移、分化以及凋亡。EGFR 下游的信号转导通路主要有: Ras/Raf/MEK/ERK/MAPK 通路, PI3K/PDK1/Akt 通路等。大量基础和临床研究结果已经证实, EGFR 及其信号通路的关键组分在肿瘤细胞中过量表达或突变, 将导致肿瘤细胞的增殖和转移[2]。因此, 针对 EGFR 及其信号通路的靶标检测和靶向药物治疗已成为肿瘤个体化诊疗的重要手段。
	参考文献 [1] Zou J. et al. . Frequency of EGFR mutations in lung adenocarcinoma with malignant pleural effusion: Implication of cancer biological behaviour regulated by EGFR mutation. J. Int. Med. Res. 42, 1110–1117 [2] Ono M. & Kuwano M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFR-targeting drugs. Clin. Cancer Res. 12, 7242–7251
	所处肿瘤相关信号通路:
	受体酪氨酸激酶/生长因子信号途径
	基因改变与治疗相关性:
	研究表明, 在肿瘤中 EGFR 的突变常见于基因外显子 18、19、20 和 21。就肺癌而言, 在中国的非小细胞肺癌 (Non-small-cell carcinoma, NSCLC) 患者中, EGFR 总突变率约为 30%[1,2]。肺腺癌患者突变率约为 50%, 不吸烟肺癌可高达 60%-70%, 而鳞癌患者约 10%[1,2]。2014 年非小细胞肺癌 NCCN 指南指出, EGFR 突变, 特别是 19 外显子缺失和 21 外显子 (L858R, L861Q) 和 18 外显子 (G719X) 突变与 TKIs 敏感之间存在显著统计学意义[3,4,5]。在 EGFR 发生突变的情况下, 建议使用吉非替尼和厄洛替尼为非小细胞肺癌一线治疗药物。EGFR 靶向药物的疗效与 EGFR mRNA 在肿瘤中的表达水平呈显著相关, 高表达 EGFR 的患者对靶向药物敏感[6]。针对 EGFR 20 号外显子的耐药突变, 目前可用靶向药物为 AZD9291。数据显示, 对于 EGFR-TKIs 获得性耐药的 EGFR 突变非小细胞肺癌患者, AZD9291 具有出众的效果及良好的耐受性。与未发生 T790M 突变的肿瘤患者相比, EGFR T790M 突变患者, AZD9291 治疗总体缓解率更高[7]。 参考文献 [1] Rosell R, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. N Engl J Med 2009; 361: 958-967. [2] Yasuda H, et al. EGFR Exon 20 Insertions in Non-small-cell Lung Cancer: Preclinical Data and Clinical Implications. Lancet/oncology, 2012; 13: 23-31. [3] Thongprasert S, et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III

first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1872-1880.

[4] Ladanyi M and Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Mod Pathol*. 2008 May; 21 Suppl 2:S16-22.

[5] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2129-39.

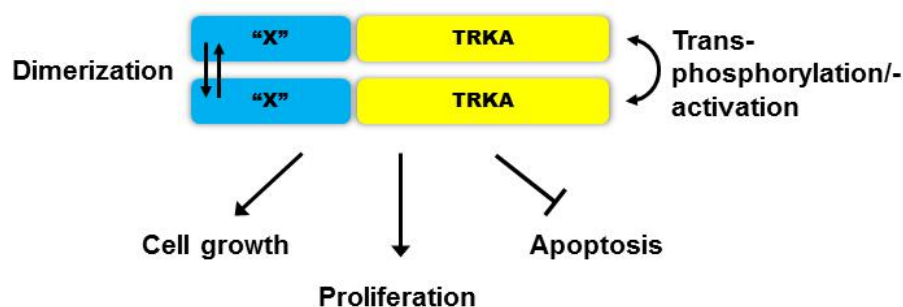
[6] Mok T S, *et al*. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.

[7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Non-small cell lung cancer. v4.2015. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf

基因介绍:

NTRK1 (神经营养酪氨酸激酶受体, 类型 1) 是一种受体酪氨酸激酶, 是属于 TRK (原肌球蛋白相关激酶) 超家族的受体酪氨酸激酶[1]。**NTRK1** 基因位于 1 号染色体 1q21-22 和编码高亲和力神经生长因子受体(TRKA)。**NTRK1** 通过 MAPK、PI3K 和 PLC- γ 途径控制细胞生长和分化。

NTRK1 基因融合最初报告来源于 1 例结直肠癌。研究表明, 12%的甲状腺乳头状癌, 3.3%的肺癌, 和约 1%的多形性胶质母细胞瘤存在 **NTRK1** 基因融合[2,3]。在大肠癌和甲状腺癌, 与 **NTRK1** 融合基因包括 *TPM3*、*TFG* 和 *TPR*。在肺癌中, 与 **NTRK1** 融合基因包括 *MPRIP* 和 *CD74*[4]。



NTRK1

图 1. **NTRK1** (TRKA)融合的示意图。“X”表示被描述的各类基因。通过融合基因 (“X”) 激活 **NTRK1** 酪氨酸激酶介导的 **NTRK1** 二聚反应。**NTRK1** 信号引起增长和抗细胞凋亡途径。

参考文献

- [1] Sossin WS. Tracing the evolution and function of the Trk superfamily of receptor tyrosine kinases. *Brain Behav Evol*. 2006;68(3):145-56.
- [2] Kim J, *et al*. **NTRK1** fusion in glioblastoma multiforme. *PLoS One*. 2014 Mar 19;9(3):e 91940.
- [3] Alberti L, *et al*. RET and **NTRK1** proto-oncogenes in human diseases. *J Cell Physiol*. 2003 May;195(2):168-86.
- [4] Ross JS, *et al*. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014 Mar;19(3):235-42.

所处肿瘤相关信号通路:

激酶融合

受体酪氨酸激酶/生长因子信号途径

基因改变与治疗相关性：

在一项临床前研究中发现，细胞系表达 MPRIP-NTRK1 或 CD74-NTRK1 能被 TRKA/B/C 抑制剂 ARRY-470 所抑制[1]。细胞系表达 MPRIP-NTRK1 或 CD74-NTRK1 能被 FLT3/TRKA 抑制剂 lestaurtinib 所抑制[1]。

在非小细胞肺癌中，一位含有 MPRIP-NTRK1 融合基因患者，利用 crizotinib 进行治疗，因为 crizotinib 除了能抑制 ALK、MET 和 ROS1 的活性，也具有抑制 TRKA 活性的能力。扫描图像表明病人肿瘤有缩小，但是疾病三个月后进展[1]。NTRK1 抑制剂 LOXO-101 在最近 I 期临床结果表明药物在 TRK 基因融合的癌症患者中具有持续的效用，而且不受癌症类型的限制，在软组织恶性肿瘤、甲状腺癌、唾液腺癌、胃肠癌、非小细胞癌观察到患者有应答，2016 年底开展 II 期临床试验。

参考文献

[1] Vaishnavi A; et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. Nat Med. 2013 Nov;19(11):1469-72.

基因介绍：

C-Met 蛋白是一种由位于 7 号染色体原癌基因 c-met 编码的蛋白产物，属于 MET/RON 家族的受体酪氨酸激酶[1]。C-Met 蛋白为肝细胞生长因子受体，具有酪氨酸激酶活性，能通过磷酸化激活下游信号分子，从而激活相应的信号途径如：影响细胞生存的 PI3K-AKT-mTOR 信号途径和影响细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 信号途径。与多种癌基因产物和调节蛋白相关，参与细胞信息传导、细胞骨架重排的调控，是细胞增殖、分化和运动的重要因素。研究表明，许多肿瘤病人在其肿瘤的发生和转移过程中均有 c-met 过度表达和基因扩增。MET 蛋白在恶性肿瘤中，通过 MET 受体的异常信号促进包括生长、生存、入侵、迁移、血管生成和转移 (Birchmeier et al. 2003; Peruzzi and Bottaro 2006)。c-met 广泛表达于多种人体正常组织，但在肺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌、卵巢癌、肾癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤组织中呈现出异常的高表达、突变或活性改变[2]。

MET

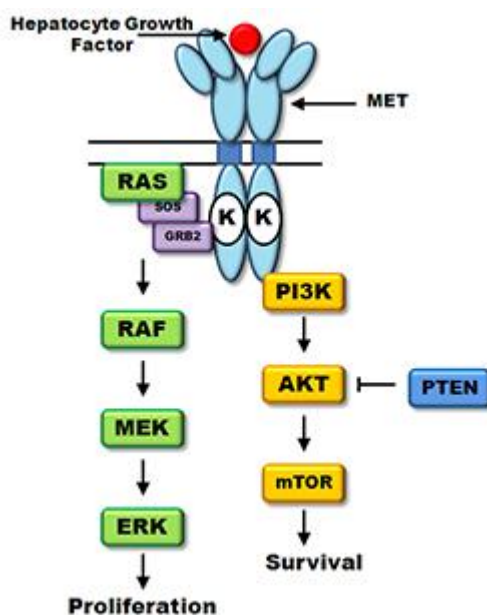


图 1. MET 信号途径示意图

生长因子结合 MET 后, 激活 MAPK 信号途径(RAS-RAF-MEK-ERK)和 PI3K 信号途径(PI3K-AKT-mTOR)。“K”代表酪氨酸激酶域。

参考文献

[1] Cooper CS, et al. Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. Nature. 1984 Sep 6-11;311(5981):29-33.

[2] Birchmeier C1, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003 Dec;4(12):915-25.

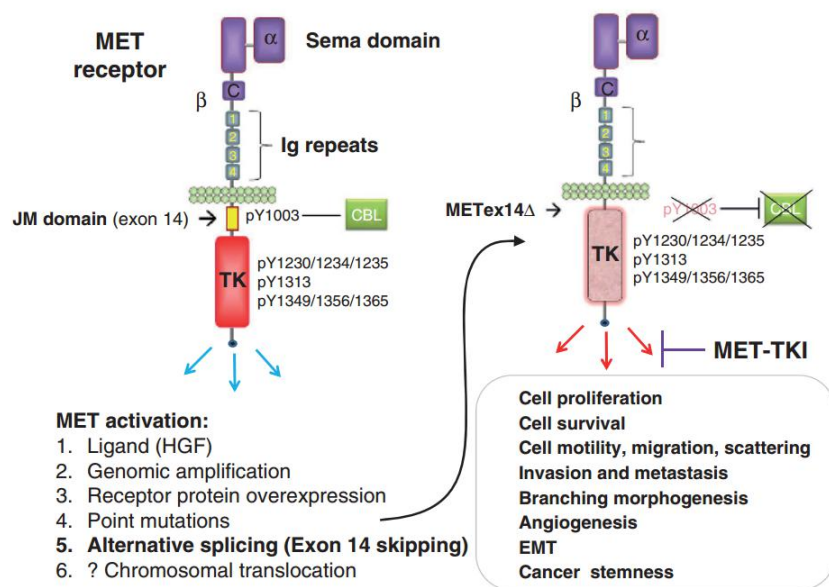
所处肿瘤相关信号通路:

受体酪氨酸激酶/生长因子信号途径

基因改变与治疗相关性:

在对癌症病人使用克唑替尼治疗时, c-Met 基因表达水平高的患者对药物敏感, 治疗效果较好, 而 c-Met 基因表达水平低的患者对药物不敏感, 治疗效果较差。因此个体化诊疗中检测 c-Met 的扩增水平对于靶向药物治疗方案的选择和肿瘤复发、预后的判断有重要意义。

c-met 基因扩增能活化 EGFR 信号转导通路下游的 ERBB3/PI3K/AKT 信号途径, 促进肿瘤细胞增长, 抑制其凋亡, 引发肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 类药物的耐药性, 是非小细胞肺癌 (NSCLC) 对吉非替尼、厄洛替尼等分子靶向药物产生激发耐药的重要机制之一, 也与 NSCLC 的预后不良相关。分子靶向新药克唑替尼(Crizotinib)对 c-met 基因扩增以及导致第 14 外显子剪切突变患者的肺癌细胞具有显著的抗肿瘤活性。MET 第 14 号外显子的缺失会导致 CBL 蛋白介导的降解不能有效降解 MET 蛋白, 以致造成 MET 蛋白的过量表达[2]。克唑替尼(Crizotinib)是 2011 年由 FDA 批准的治疗肺癌药物, 是肝细胞生长因子受体 C-Met 的酪氨酸激酶抑制剂。其以 c-Met 为靶标实现对许多通路的同时干扰, 一旦肿瘤细胞中异常活化的 c-Met 信号通路被阻断, 肿瘤细胞就会出现细胞形态改变、增殖减缓、成瘤性降低、侵袭能力下降等一系列的变化[3]。



参考文献

- [1] Ou SH, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. J Thorac Oncol. 2011 May;6(5):942-6.
- [2] Garrett M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alteration occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discovery. 2015. May;8(10):850-859.
- [3] Birchmeier C1, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003 Dec;4(12):915-25.

基因介绍:

Ret 原癌基因定位于 10 号染色体 10q11.2, 含 21 个外显子, 全长约 60kb, 编码一种跨膜的酪氨酸蛋白激酶受体, 其对神经内分泌系统、肾脏发育、神经嵴细胞增殖分化及肠神经系统发育具有重要作用[1]。RET 基因编码的受体酪氨酸激酶, 当与 KIF5B、CCDC6、ACON4、TRIM33 等基因发生融合后, 会持续激活 RET 酪氨酸激酶区域及下游的 PI3K/AKT、RAS/MAPK 等信号通路, 进而引起肿瘤的发生[2,3]。

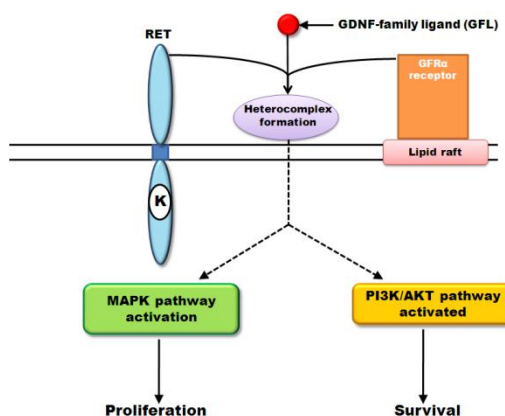


图 1. RET 基因信号途径示意图

RET

参考文献

- [1] Salvatore D, et al. Tyrosines 1015 and 1062 are in vivo autophosphorylation sites in ret and ret-derived oncoproteins. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Oct;85(10):3898-907.
- [2] Ciampi R1, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. Endocrinology. 2007 Mar;148(3):936-41
- [3] Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. Cell. 1985 Sep;42(2):581-8.

所处肿瘤相关信号通路:

激酶融合

受体酪氨酸激酶/生长因子信号途径

基因改变与治疗相关性:

Ret 原癌基因在甲状腺乳头状癌中的激活机制为基因重排, Ret 基因在甲状腺乳头状癌中发生基因重排的方式主要有三种, 其中 Ret 原癌基因分别与同一染色体的 H4 及 ELE1 基因重排后产生了 Ret/PTC1 和 Ret/PTC3 型癌基因, 而 Ret 原癌基因与 17 号染色体的 R1a 基因重排后产生了 Ret/PTC2 型癌基因。在这 3 种重排方式中, Ret/PTC1、Ret/PTC3 重排基因约占有重组基因的 90%, 且前者更为多见。

	<p>Ret 原癌基因发生重排后其编码的酪氨酸蛋白激酶功能区可发生持续的激活,通过下游信号的传导使细胞发生恶性转化。甲状腺癌是内分泌系统较常见的恶性肿瘤之一,占头颈部肿瘤的首位。据 2007 年甲状腺癌流行病学调查显示,甲状腺癌发病率约为 3.1/10 万,女性为 10.6/10 万,年新增发病率为 16%。甲状腺乳头状癌(PTC)起源于甲状腺滤泡上皮细胞,是甲状腺恶性肿瘤中最常见的类型, 占所有甲状腺肿瘤的 80%。</p> <p>RET 基因融合在非小细胞肺癌中的发生频率约为 1%, 主要发生于年轻、非吸烟的腺癌患者。NCCN 指南建议 RET 基因发生融合的非小细胞肺癌患者可以从 Cabozantinib 治疗中获益[1]。</p> <p>参考文献</p> <p>[1] Drilon, Alexander ; <i>et al.</i> Response to cabozantinib in patients with RET fusion positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013 3:630 – 635</p>
	<p>基因介绍:</p> <p>EML4- ALK 是间变性淋巴瘤激酶(anaplasticlymphomakinase,ALK)基因和棘皮动物微管相关蛋白样 4(echinodermmicro tubule associated protein-like-4,EML4)的融合基因[1]。EML4-ALK 融合基因是非小细胞肺癌中最新发现的分子靶向之一,所有的 EML4-ALK 融合基因均有生物学活性,其嵌合产物可导致 ALK 酪氨酸激酶持续高表达,从而激活下游 PI3K/AKT、MAPK 等信号通路,导致肿瘤的发生和转移。EML4- ALK 融合基因存在与否与 ALK 激酶抑制剂的疗效相关,小分子酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼对含有 EML4-ALK 融合基因突变的肺癌患者疗效显著[2]。</p> <p>参考文献</p> <p>[1] Morris SW, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. Science. 1995 20;267(5196):316-7.</p> <p>[2] Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol. 2012 ;13(10):1011-9.</p>
ALK	<p>所处肿瘤相关信号通路:</p> <p>激酶融合 受体酪氨酸激酶/生长因子信号途径</p> <p>基因改变与治疗相关性:</p> <p>克唑替尼在携带 ALK 融合基的临床试验中 90%的患者肿瘤缩小或稳定,在服用克唑替尼的 57%患者至少 30%的人肿瘤缩小[1,2,3]。多数是腺癌患者,且未吸烟或很少吸烟。约 50%的患者至少有一个副作用,如恶心,呕吐,或腹泻。一些患者的对克唑替尼的药物应答时间长达 15 个月。</p> <p>2011 年 8 月 26 日,美国食品和药物管理局批准克唑替尼用于治疗某些晚期(局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者)表达异常间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因[4]。用药前,需要对 EML4-ALK 融合情况进行分子检测和筛选。色瑞替尼于 2014 年 4 月由 FDA 批准用于治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)有进展或对克唑替尼耐药的患者[5]。Alectinib 也被批准用于 ALK 融合阳性的患者。最近研究表明,ALK 基因特定位点突变会导致对克唑替尼敏感性降低,即耐药性突变,主要有: G1202R, L1196M, L1198F 和 S1206Y 等位点。</p>

参考文献

- [1] Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012 ;13(10):1011-9.
- [2] Winslow, Ron (2010-06-07). "Advances Come in War on Cancer". *The Wall Street Journal*. Retrieved.
- [3] Helwick (2010). Novel Agent Demonstrates Striking Activity in ALK-positive NSCLC.
- [4] FDA approves Xalkori with companion diagnostic for a type of late-stage lung cancer". U.S. Food and Drug Administration.
- [5] ZYKADIA (Ceritinib) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 2014" (PDF). United States Food and Drug Administration.

● 检测相关说明

检测基因列表

AKT1	DDR2	FGFR1	MAPK1	PTEN
ALK	EGFR	FGFR3	MET	RET
BIM	ERBB2	HRAS	NRAS	ROS1
BRAF	RICTOR	MEK1	NTRK1	TP53
PIK3CA	KRAS	PDGFRA		

● 融合基因列表

ALK	ROS1	RET	NTRK1	FGFR3
-----	------	-----	-------	-------

● 重点基因说明

使用药物	靶标项目	检测内容	指标	疗效评估
吉非替尼 厄洛替尼 埃克替尼	EGFR	基因突变 *T790M 为耐药突变	突变	与疗效正相关
			野生	与疗效无相关
	KRAS	基因突变	突变	与疗效负相关
			野生	与疗效正相关
	B-RAF	基因突变	突变	与疗效负相关
			野生	与疗效正相关
	PIK3CA	基因突变	突变	与疗效负相关
			野生	与疗效正相关
克唑替尼	EML4-ALK	融合基因	突变型	与疗效正相关
			野生型	与疗效无相关
色瑞替尼	ROS1	基因融合	突变型	与疗效正相关
			野生型	与疗效无相关
克唑替尼	MET	基因扩增	高	与疗效正相关
			低	与疗效无相关
阿法替尼	EGFR HER2	基因突变	突变型	与疗效正相关
			野生型	与疗效无相关
AZD9291	EGFR	基因突变	突变型	与疗效正相关
			野生型	与疗效无相关
威罗菲尼 达拉菲尼 曲美替尼	BRAF	基因突变	突变型	与疗效正相关
			野生型	与疗效无相关
凡德替尼 卡博替尼	RET	基因突变	突变型	与疗效正相关
			野生型	与疗效无相关
依维莫司 替西罗莫司	PIK3CA	基因突变	突变型	与疗效正相关
			野生型	与疗效无相关
	PTEN	基因突变	突变型	与疗效正相关
			野生型	与疗效无相关
伊马替尼 舒尼替尼	PDGFRA	基因突变	突变型	与疗效正相关
			野生型	与疗效无相关

