



瑞普基因科技
Repugene Technology



瑞吉安(RJA无创)检测报告

----非小细胞肺癌靶向用药基因检测

委 托 人：袁淑玲

联 系 人：刘金华

送检单位：河北医科大学第四医院

诊疗单号：170004822

样品编号：P7112031

送检日期：2017/12/05

报告日期：2017/12/11

尊敬的袁淑玲女士：

您好！衷心感谢您选择瑞普基因科技为您精心提供的瑞吉安(RJA无创)基因检测服务。当前时代，随着高通量基因测序技术及数据分析能力的飞速发展，科学家们在人类功能基因组学和药物基因组学等领域取得了重大进展，从而可以揭示出分子水平的基因变异与疾病、药物治疗之间的相互作用与联系。最新的科研成果和医疗级基因测序技术的转化应用，引领我们进入了精准化医疗的时代。通过基因检测来发现潜在的药物靶点，评估药物疗效，进行精准地，个性化诊疗，已成为医疗健康行业的发展潮流和必然趋势，在临床应用与科研上具有非常重要的现实意义。

目前普遍认为癌症是由多个基因发生累积突变的一个多步骤过程，基因突变是肿瘤发生发展的根本驱动力。近年来，随着对肺癌分子遗传学的研究深入，发现同一组织亚型的肺癌患者的遗传特征之间存在差异。基于肺癌的遗传特征指导不同组织亚型下肺癌的分子分型，是实现肺癌分子靶点个体化治疗的重要参考指标。以肺癌分子遗传特征为基础的分子分型的提出，为探讨肺癌异质性、临床分子诊断、分子靶向药物研发、预后评估及靶向个体化治疗等方面奠定了重要的科学依据。正是在这样的背景下，世界卫生组织在其最新发表的肺肿瘤组织学分类中，强调了一体化基因检测在晚期肺肿瘤患者个性化治疗策略中的作用。

瑞普基因科技拥有强大的科学家团队，我们本着科学、严谨的精神，认真、负责的态度，为您准确客观地提供一份个性化的基因检测报告。本检测服务包含了与非小细胞肺癌及其靶向药物密切相关的九个基因，我们采用最先进的检测技术和检测平台，结合目前最前沿的科研成果和权威数据库，通过瑞普基因科技自主知识产权的数据分析与权威数据解读流程，为您提供可靠的检测结果和准确的解读信息。我们期待这份报告和建议能有助于临床医生对您的健康状况进行综合评估，指导可能的临床个体化治疗。

需要指明的是，目前相关领域仍处于不断积累与发展的阶段，基因检测并不能解决所有相关的医疗问题。另外，我们的检测是为了更好地协助您了解自身肿瘤相关基因突变的情况，为临床治疗提供一些有用的指导信息，并不具有直接诊断和治疗的目的，具体治疗方案请以临床医生意见为准。

您个人的基因信息属于本人隐私，我们郑重承诺将妥善保存您的所有数据，并且未经您的授权不得用于其他目的。若因您个人原因导致信息外泄，其后果将由您本人承担。

再次感谢您选择我们的产品，您的健康是我们最大的心愿！祝您工作顺利！

杭州瑞普基因科技有限公司

样品信息

姓名：袁淑玲

年龄：62

性别：女

样品编号：P7112031

样品类型：血液

实验室检测方法：NGS测序

样品收集时间：2017/12/05

样品报告日期：2017/12/11

NCCN指南(NSCLC)涵盖的8个基因结果小结

基因名称	靶向药相关重要突变类型	突变检测结果	突变频率
EGFR	点突变/插入突变/缺失突变	未检出	N/A
ALK	基因融合	未检出	N/A
KRAS	点突变	未检出	N/A
ROS1	基因融合	未检出	N/A
MET	基因扩增	未检出	N/A
ERBB2	插入突变	未检出	N/A
BRAF	点突变	未检出	N/A
RET	基因融合	未检出	N/A

提示: 1. 上述表格只列出了NCCN指南（NSCLC）中涵盖的8个基因。其中，EGFR涵盖但不限于T790M、L858R、S768I、L861Q、Exon19 del、Exon19 ins、Exon20 ins等突变；ALK涵盖但不限于EML4-ALK、KIF5B-ALK等融合突变；ROS1涵盖但不限于CD74-ROS1等融合突变；KRAS涵盖但不限于G12C、G12V、G12D等突变；BRAF涵盖但不限于V600E等突变；MET涵盖但不限于拷贝数扩增；RET涵盖但不限于KIF5B-RET等融合突变；ERBB2涵盖但不限于Exon20 ins等突变。

2. 本检测服务所覆盖的全部基因请见基因列表，更具体的检测结果请见详细突变列表。

检测内容

基因列表

EGFR	ALK	KRAS
ROS1	MET	ERBB2
BRAF	RET	AXL

提示：不同颜色代表的含义
黄色：基因重排（ALK、ROS1、RET、AXL）
紫色：基因扩增（MET）
其它为点突变或者插入缺失突变

检测结果

总体检测结果

该例样品没有检测出**EGFR**敏感突变，也没有检测到跟非小细胞肺癌（**NSCLC**）密切相关的基因融合、扩增等突变事件。所列出的详细检测结果包括多个位点的非同义突变，大部分突变的分子生物学功能和靶向药等信息目前不明确。由于没有检测到**EGFR**敏感突变，一般来说非小细胞肺癌患者对**EGFR TKIs**类靶向药物不敏感，具体情况需结合组织病理类型、既往用药史、耐药情况进行综合判断。

重要突变检测结果

基因	突变名称	突变频率	检测结果	突变说明	靶向药提示
EGFR	c.2369C>T p.T790M	N/A	未检出	EGFR突变频率，在美国约10%，在亚洲约35%；其中EGFR T790M突变少于5%	对一代（埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼等）、二代（阿法替尼、达克替尼、来那替尼等）EGFR TKIs耐药，对三代（奥希替尼等）EGFR TKIs敏感
	Exon 21 c.2573T>G p.L858R	N/A	未检出	EGFR突变频率，在美国约10%，在亚洲约35%；其中 L858R突变约占43%	对一代（埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼等）、二代（阿法替尼、达克替尼、来那替尼等）、三代（奥希替尼等）EGFR TKIs敏感
	Exon19 缺失突变	N/A	未检出	EGFR突变频率，在美国约10%，在亚洲约35%；其中EGFR Exon19缺失突变约占48%	对一代（埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼等），二代（阿法替尼、达克替尼、来那替尼等），三代（奥希替尼、Rociletinib等）EGFR TKIs敏感
	Exon19 插入突变	N/A	未检出	EGFR突变频率，在美国约10%，在亚洲约35%；其中EGFR Exon19插入突变约1%	对一代（埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼等），二代（阿法替尼、达克替尼、来那替尼等），三代（奥希替尼、Rociletinib等）EGFR TKIs敏感
	Exon20 插入突变	N/A	未检出	EGFR突变频率，在美国约10%，在亚洲约35%；其中EGFR Exon20插入突变约占4-9.2%	对一代（埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼等），二代（阿法替尼、达克替尼、来那替尼等），三代（Rociletinib等）耐药（A763_Y764insFQEA除外）
	c.2303G>T p.S768I	N/A	未检出	EGFR突变频率，在美国约10%，在亚洲约35%；其中S768I突变约占1.5-3%	对二代EGFR TKIs（阿法替尼、达克替尼、来那替尼等）敏感
	c.2582T>A p.L861Q	N/A	未检出	EGFR突变频率，在美国约10%，亚洲约35%；其中L861Q突变约占2%	对一代（埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼等）EGFR TKIs敏感
	c.2155G>A p.G719S	N/A	未检出	EGFR突变频率，在美国约10%，在亚洲约35%；其中G719S突变约占0.5%	对EGFR TKIs（埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼等）敏感

基因	突变名称	突变频率	检测结果	突变说明	靶向药提示
ALK	基因融合	N/A	未检出	ALK融合发生频率约3-7%	对一代（克唑替尼等）、二代（色瑞替尼、艾乐替尼、Brigatinib等）、对三代（Lorlatinib等）ALK TKIs敏感
KRAS	c.34G>T p.G12C	N/A	未检出	肺腺癌患者中KRAS突变频率约为15-25%，其中G12C突变约占42%	该突变多发现于EGFR、ALK野生型的NSCLC患者，可能参与对EGFR TKIs的耐药
	c.35G>T p.G12V	N/A	未检出	肺腺癌患者中KRAS突变频率约为15-25%，其中G12V突变约占20%	该突变多发现于EGFR、ALK野生型的NSCLC患者，可能参与对EGFR TKIs的耐药
	c.35G>A p.G12D	N/A	未检出	肺腺癌患者中KRAS突变频率约为15-25%，其中G12D突变约占17%	该突变多发现于EGFR、ALK野生型的NSCLC患者，可能参与对EGFR TKIs的耐药
	c.35G>C p.G12A	N/A	未检出	肺腺癌患者中KRAS的突变频率约为15-25%，其中G12A突变约占7%	该突变多发现于EGFR、ALK野生型的NSCLC患者，可能参与EGFR TKIs的耐药
ROS1	基因融合	N/A	未检出	ROS1融合发生频率约2%	对克唑替尼等敏感
MET	基因扩增	N/A	未检出	MET扩增发生频率约2-4%；携带EGFR敏感突变并有EGFR TKIs获得性耐药的患者中，MET扩增突变频率约5-20%	对克唑替尼等敏感，是EGFR TKIs获得性耐药的因素之一
ERBB2	Exon20 插入突变	N/A	未检出	ERBB2突变频率约2-4%，其中ERBB2 20外显子插入突变约占83-100%	部分患者对Trastuzumab、阿法替尼等敏感
BRAF	c.1799T>A p.V600E	N/A	未检出	BRAF突变频率为1-4%，其中V600E突变约占55%	对维莫非尼、达拉菲尼等敏感
RET	基因融合	N/A	未检出	肺腺癌中RET基因融合频率约1%	对Cabozantinib、Vandetanib等敏感

提示: 1. 相关文献及数据表明，在非小细胞肺癌中(NSCLC)，大约72-90%的欧美患者没有EGFR常见突变，即EGFR野生型，而国内患者EGFR突变率可高达50%。与具有EGFR活性突变的非小细胞肺癌相比，EGFR野生型对厄洛替尼，吉非替尼等靶向药不太敏感。但如果EGFR突变状态未知，厄洛替尼等也可用于第二/第三线的治疗。

2. 上面表格只列出NCCN指南覆盖的8个基因及部分重要突变的检出情况。该检测涵盖所有基因（参照检测基因列表）上的点突变，插入/缺失，以及可能的拷贝数变异和基因融合等突变事件的检测。

详细突变列表

基因	突变名称	突变频率	突变说明	靶向药提示
ERBB2	c.2351G>A p.R784H	0.45%	该突变可能为致病型突变	目前没有靶向药信息
MET	c.3505G>T p.G1169W	0.49%	功能未知或同义/无义突变	目前没有靶向药信息
MET	c.3691G>A p.D1231N	0.43%	功能未知或同义/无义突变	目前没有靶向药信息

提示: 1. 我们结合最新的科学文献和数据库, 尽可能的提供准确的用药指导信息, 但是由于相关领域仍处于不断积累与发展的阶段, 这些指导信息并不具有直接诊断和治疗的目的, 具体治疗方案及用药请以临床医生意见为准。

2. 该检测涵盖所有基因(参照检测基因列表)上的点突变, 插入/缺失, 以及可能的拷贝数变异和基因融合等突变事件的检测, 如果相关基因未检测出突变, 则该基因未在表中列出。

检测附录

产品介绍

肺癌是一种常见的恶性肿瘤，其新发病率和死亡率一直非常高，根据中国癌症统计数据，肺癌在我国的发病率一直居高不下，是我国癌症致死的首要原因。肺癌主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两种组织学类型，其中80-85%为非小细胞肺癌。由于非小细胞肺癌的早期症状不易被患者发现，超过一半的患者就诊时已经是晚期。研究发现，非小细胞肺癌的发生，发展伴随着多个基因的异常，并且携带不同突变的患者对治疗药物的反应存在差异。因此在采用个体化治疗前对肺癌相关分子靶点进行检测，将有助于指导临床精准诊疗。瑞吉安(RJA无创)非小细胞肺癌靶向用药基因检测基于目标序列捕获的二代测序技术，能产生足够高的测序深度，检测出不同突变丰度的肿瘤基因变异。

本检测包含与非小细胞肺癌靶向用药密切相关的9个基因，不仅包括NCCN指南指明的8个基因，比如EGFR、ALK、ROS1等常见的肺癌驱动基因，还包括与靶向用药耐药相关的AXL，KRAS等基因。其中AXL基因与经靶向治疗后，肿瘤细胞产生获得性耐药密切相关。本检测能高灵敏度的检测出点突变、基因重排、基因扩增等多种类型的基因突变，对肺癌靶向基因的敏感突变、耐药突变进行全面筛查，根据检测结果，提示患者对靶向药物的敏感性，帮助医生更加合理地制定治疗方案。

重要靶向药信息

靶向药	中文名称	靶向基因	作用机理及用药信息	国内是否上市
Icotinib	埃克替尼	EGFR	Icotinib是特异性的一代EGFR酪氨酸激酶抑制剂，适用于具有EGFR敏感突变的非小细胞肺癌患者。Icotinib对EGFR表达水平较高的患者特别有效。相比较其它一些一代EGFR TKI抑制剂，它的不良反应更小，安全性更高。	是
Gefitinib	吉非替尼	EGFR	Gefitinib是可逆的一代EGFR酪氨酸激酶抑制剂，能有效抑制EGFR上全部酪氨酸磷酸化位点。但对磷酸化位点Tyr1173和Tyr992的敏感性较低，需要高浓度Gefitinib才能抑制。	是
Erlotinib	厄洛替尼	EGFR	Erlotinib是一种可逆的EGFR酪氨酸激酶抑制剂，能有效抑制EGFR及EGFR信号通路，阻碍肿瘤细胞的增殖、生存，为一代EGFR TKI抑制剂。	是
Osimertinib	奥希替尼 (AZD9291)	EGFR	Osimertinib (AZD9291)为三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂，能显著抑制Exon 19缺失，L858R等EGFR敏感突变，以及针对T790M产生的耐药有疗效。	是

靶向药	中文名称	靶向基因	作用机理及用药信息	国内是否上市
Afatinib	阿法替尼	EGFR ERBB2	Afatinib是针对EGFR和ERBB2的双重不可逆酪氨酸激酶抑制剂，为二代TKI靶向药。能强效抑制EGFR/ERBB2突变型的非小细胞肺癌，对因ERBB2变异引起的Gefitinib和Erlotinib等一代EGFR TKIs抑制剂耐药患者也有治疗潜力。	是
Bevacizumab	贝伐珠单抗	VEGF	Bevacizumab是针对VEGF的靶向抗体，能与细胞外的VEGF特异性的结合，阻碍VEGF与位于内皮细胞表面的受体结合，从而抑制肿瘤血管的生成，阻断肿瘤组织中的血液供应，抑制肿瘤细胞的生长转移。该靶向药推荐用于非鳞癌非小细胞肺癌。	是
Crizotinib	克唑替尼	ALK MET ROS1	Crizotinib是一种有效的ALK、MET和ROS1酪氨酸激酶抑制剂，通过抑制ALK和MET的磷酸化阻断肿瘤细胞生长和存活。Crizotinib也用于治疗ROS1基因突变的转移性非小细胞肺癌患者。	是
Vemurafenib	维莫非尼	BRAF	Vemurafenib是一种新型有效的，专门针对BRAF的激酶抑制剂。NCCN推荐可用于发生BRAF V600E突变的非小细胞肺癌的治疗。	是
Neratinib	来那替尼	EGFR ERBB2	Neratinib是一种高度选择性的ERBB2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂，选择性的作用于表达ERBB2或EGFR的细胞。	否
Dacomitinib	达克替尼	EGFR	Dacomitinib是一种有效的，不可逆的泛ErbB抑制剂，作用于携带EGFR敏感突变的非小细胞肺癌患者，Dacomitinib对于脑转移患者有较好疗效。	否
Necitumumab	耐昔妥珠单抗	EGFR	Necitumumab是一种EGFR靶向抗体，能与EGFR蛋白结合从而阻止EGFR与其配体的结合，从而阻断EGFR信号通路，阻碍依赖EGFR的肿瘤细胞的增殖和转移。该靶向药不适用于非鳞癌非小细胞肺癌。	否
Alectinib	艾乐替尼	ALK	Alectinib是ALK酪氨酸激酶抑制剂，用于Crizotinib耐药的ALK融合基因阳性、转移性非小细胞肺癌患者的治疗。Alectinib对于Crizotinib治疗后进展的晚期非小细胞肺癌患者具有良好的疗效，对于脑转移病灶患者可以较好控制病情。	否
Pembrolizumab	派姆单抗	PD-1	Pembrolizumab是结合到PD-1的单克隆抗体，能阻断与PD-L1/PD-L2的相互作用，抑制PD-1相关通路，恢复免疫系统的抗肿瘤功能。	否
Ramucirumab	雷莫芦单抗	VEGFR2	Ramucirumab是一种VEGFR2靶向抗体，可通过阻断血管内皮生长因子（VEGF）与VEGFR2结合，阻止肿瘤组织血管内皮细胞的增殖和转移，抑制肿瘤进展。	否

靶向药	中文名称	靶向基因	作用机理及用药信息	国内是否上市
Dabrafenib	达拉菲尼	BRAF	Dabrafenib是专门针对BRAF基因的激酶抑制剂，具有潜在的抗肿瘤活性。NCCN推荐可用于发生BRAF V600E突变的非小细胞肺癌的治疗。	否
Nivolumab	纳武单抗	PD-1	Nivolumab是一种PD-1靶向抗体，通过与T细胞表面的PD-1结合，阻断PD-L1/PD-L2触发的免疫抑制信号通路，恢复T细胞的抗肿瘤功能，达到靶向治疗的目的。	否
Ceritinib	色瑞替尼	ALK	Ceritinib是ALK酪氨酸激酶抑制剂，对产生的融合基因突变有抑制作用。用于经Crizotinib治疗后产生耐药或对Crizotinib不耐受的间变性淋巴瘤激酶阳性（ALK+）转移性非小细胞肺癌患者的治疗。	否
Brigatinib		ALK	Brigatinib（AP26113）是不可逆的ALK酪氨酸激酶抑制剂，用于Crizotinib耐药的ALK融合基因阳性的非小细胞肺癌患者。Brigatinib对EGFR也有潜在的抑制活性。FDA于2017年4月批准其用于Crizotinib治疗后病情进展或不耐受的ALK融合阳性的非小细胞肺癌患者。	否
Trametinib	曲美替尼	MEK	Trametinib是一种非ATP竞争性的MEK1/MEK2可逆抑制剂，通过抑制MEK的激酶活性，影响MEK/ERK/MAPK信号通路，从而抑制细胞增殖。FDA于2017年6月批准Dabrafenib联合Trametinib用于治疗检测出BRAF V600E基因突变的转移性非小细胞肺癌。	否
Atezolizumab		PD-L1	Atezolizumab是一种PD-L1靶向抗体，可与PD-L1结合，阻断其与PD-1及B7.1受体结合，通过减少肿瘤微环境的免疫抑制信号，增强T细胞介导的对肿瘤的免疫作用。FDA于2016年10月批准Atezolizumab用于经含铂方案化疗后进展的NSCLC；若患者携带EGFR或ALK突变，应先使用经FDA批准的针对性治疗方案，病情进展后可使用Atezolizumab。	否
Bevacizumab-awwb		VEGF	Bevacizumab-awwb为Bevacizumab的生物仿制药，可以治疗多种类型的癌症。2017年9月，FDA批准Bevacizumab-awwb联合Carboplatin及Paclitaxel用于一线治疗不可切除的、局部晚期、复发或转移性的非鳞癌非小细胞肺癌患者的治疗。	否

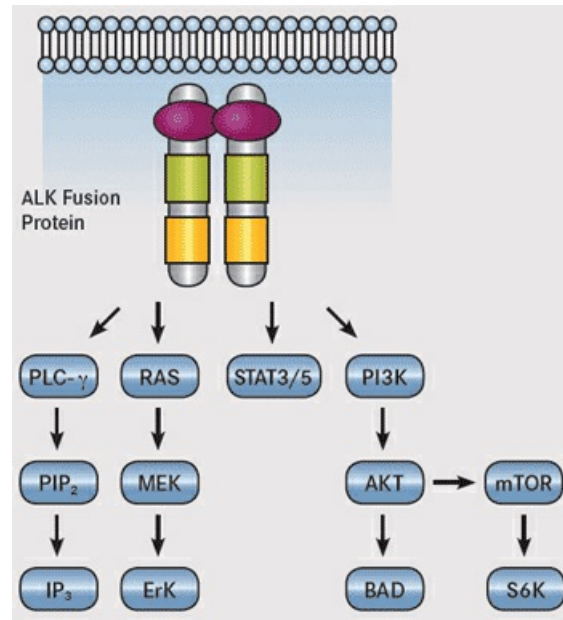
相关基因介绍

ALK基因

ALK基因编码一个属于胰岛素受体家族的酪氨酸激酶受体，由胞外配体结合结构域、跨膜结构域和胞内激酶区三个功能域组成，一般只表达于神经、小肠等少数细胞中。在正常的生理状态下，ALK蛋白单体状态下并没有活性；当胞外的配体结合结构域与活化的配体结合后，ALK蛋白的构象发生变化，形成ALK二聚体，胞内的酪氨酸激酶结构域被磷酸化自激活，进而激活下游的信号传导，从而调控多种重要的生理生化过程，包括细胞凋亡、增殖、免疫应答、神经发育等。当ALK基因发生异常时，可能会引起ALK蛋白的激酶部分过度激活，并且不受与配体结合状态的调控，从而诱使正常的细胞向肿瘤细胞转化，引起肿瘤发生。

相关突变和药物

ALK基因的突变形式多样，与肿瘤相关的主要突变形式包括基因扩增、基因重排和点突变，其中基因融合最为常见。ALK基因融合常见于间变性大细胞性淋巴瘤、乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、炎性肌纤维母细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤等多种癌症中。已经报道的与ALK发生融合的基因有多个，比如EML4、NPM、KIF5B、PTPN3，其中在非小细胞肺癌中EML4-ALK融合最常见。ALK基因扩增常见于成神经细胞瘤、非小细胞肺癌等癌症中；ALK基因点突变主要见于成神经细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、甲状腺未分化癌、非小细胞肺癌中，并且突变一般发生于或邻近激酶区等重要的调节结构域。由于ALK基因在多种癌症中都检测到异常，并且与癌症的发生发展密切相关，ALK基因成为癌症治疗的一个重要的靶标。针对ALK激酶活性的小分子抑制剂已经开发出多种，比如克唑替尼（Crizotinib）、色瑞替尼（Ceritinib）、艾乐替尼（Alectinib）、劳拉替尼（Lorlatinib）、Brigatinib。

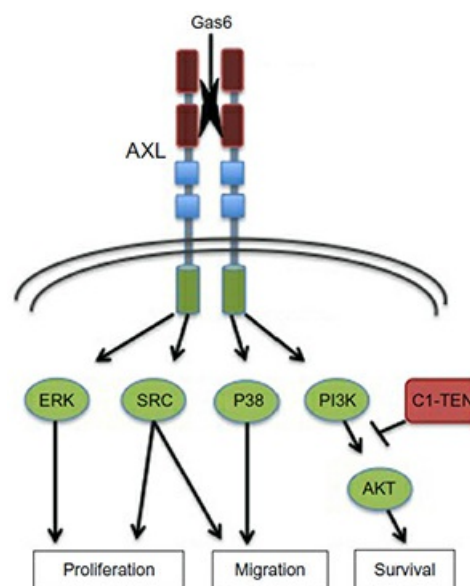


AXL基因

AXL基因编码的蛋白属于受体酪氨酸激酶TAM家族，该家族还包括TYRO3和MERTK两个蛋白。Gas6是TAM家族成员的共同配体，其中AXL与Gas6的结合能力最强。AXL与配体结合后，其构象发生改变，形成同源或异源二聚体，从而激活下游PI3K/AKT、RAS/ERK、STAT3等多条信号通路。AXL基因广泛表达于人体的多种细胞及组织中，参与细胞增殖、粘附与转移、凋亡、凝血、炎症反应等多种生理过程。研究表明，AXL激酶在多种肿瘤组织中都存在超表达或者激活，与肿瘤的发生发展密切相关，还是肿瘤治疗过程中产生耐药性的重要原因之一。

相关突变和药物

在各类白血病和多种实体瘤中都检测到AXL的超表达，超表达的AXL通过调控相关的信号通路参与肿瘤发生的多个过程，包括抑制肿瘤细胞凋亡、促使肿瘤性血管的生成、促进肿瘤细胞的转移和侵袭，提高肿瘤细胞对化疗和靶向药物的耐药性。已经在肺癌、乳腺癌等多种癌症中观察到由于AXL过量表达而产生对TKI的耐药性，可以通过抑制AXL的表达来逆转这种耐药。目前在NSCLC患者中观察到AXL基因发生重排或者基因扩增。已有研究表明AXL-MBIP基因融合与肺腺癌的发展密切相关。目前针对AXL的靶向药物分为小分子抑制剂和单克隆抗体。靶向AXL的小分子抑制剂包括Cabozantinib、Gilteritinib、BPI-9016M等。靶向AXL的抗体类药物正在研发中。

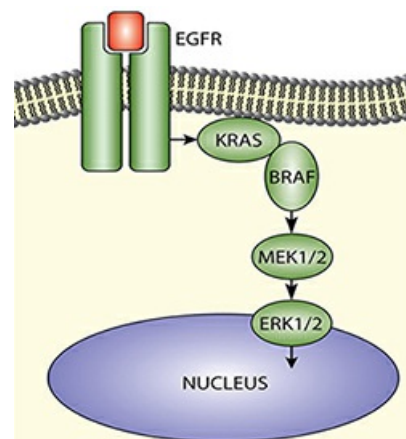


BRAF基因

BRAF属于RAF Ser/Thr蛋白激酶家族。在RAF/MEK/ERK信号途径中，RAS可以招募BRAF并将其激活，活化的BRAF通过MEK将信号传递给ERK，进而通过作用于多种底物来调控细胞的分化、增殖、生长和凋亡等多种细胞过程。研究发现，BRAF在多种人类肿瘤中都存在变异，同时KRAS或者BRAF基因突变是部分患者出现某些抗肿瘤药物治疗失败的原因。在病理诊断中，BRAF V600E在多种肿瘤中均有表达，并且其对肿瘤的预后管理、鉴别诊断及治疗等都有很好的临床价值。因此，BRAF突变检测对肿瘤的预后评估、靶向治疗等均意义重大。

相关突变和药物

在人类肿瘤中已经发现的BRAF突变形式超过40种，其中80-90%是第600位的Val被Glu替代，引起BRAF的激酶活性显著增强，使得肿瘤细胞中MEK/ERK途径持续性的激活。同时BRAF V600E突变还使得细胞可以在没有任何胞外刺激因子存在的条件下无限制的增殖。对于发生BRAF突变的肿瘤患者，传统的化疗方法疗效甚微，且含有这种突变的黑色素瘤、结肠直肠肿瘤和甲状腺肿瘤具有更加不良的预后。中国晚期原发性肺癌诊治专家共识（2016年版）推荐对EGFR-TKI治疗失败的患者进行BRAF基因V600E突变的检测。目前针对BRAF V600E的小分子抑制剂主要有维莫非尼（Vemurafenib）、Dabrafenib（GSK 2118436）。NCCN推荐对发生BRAF V600E突变的NSCLC患者的治疗可使用维莫非尼。

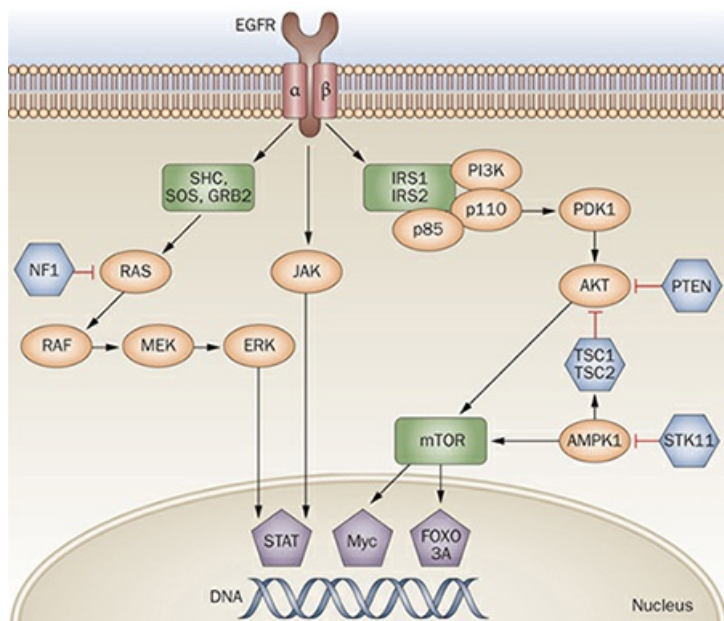


EGFR基因

EGFR基因的编码产物为酪氨酸激酶受体，属于表皮生长因子受体（ERBB/HER）家族。EGFR蛋白主要分为胞外配体结合域、跨膜区、胞内酪氨酸激酶结构域和调控结构域四个功能域。当位于细胞表面的EGFR配体结合域与EGF等相应的配体结合后，EGFR蛋白发生二聚体化，同时胞内的酪氨酸残基自磷酸化，进而激活下游RAS/RAF/MAPK、PI3K/AKT和JAK/STAT等多条信号通路，从而调控细胞增殖、分化、血管生成等多种重要的生理过程。EGFR在肺癌等多种肿瘤中常有一定程度的过量表达，并且与患者的病情进展、药物反应和预后密切相关。研究发现，部分非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞中携带EGFR激活突变，此时EGFR蛋白不需要与配体结合，即可被活化，进而持续性的激活EGFR信号通路，引起细胞不受控制的增殖，导致肿瘤发生。

相关突变和药物

在非小细胞肺癌患者中，EGFR突变主要发生在第18-21外显子，其中19外显子的框内缺失性突变，和第21外显子的L858R替代突变约占有EGFR突变的80%以上。以EGFR为靶标的治疗药物分为两类，一类为EGFR单克隆抗体，与EGFR的胞外区域直接结合，阻止配体与EGFR的结合，例如西妥昔单抗（Cetuximab）、尼妥珠单抗（Nimotuzumab）、帕尼单抗（Panitumumab）等。第二类为小分子的酪氨酸激酶抑制剂，主要抑制ATP与携带敏感突变的EGFR基因的酪氨酸激酶结构域结合，如埃克替尼（Icotinib）、吉非替尼（Gefitinib）、厄洛替尼（Erlotinib）、阿法替尼（Afatinib）、奥希替尼（Osimertinib, AZD9291）等。NCCN指南中明确指出EGFR突变与患者对抑制剂的敏感性之间存在显著关联，强烈推荐诊疗时进行突变检测。EGFR的基因突变检测对于指导患者能否选用EGFR酪氨酸激酶抑制剂治疗具有重要的意义。

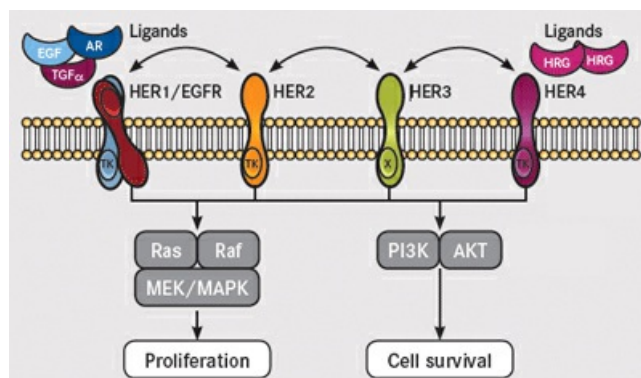


ERBB2基因

ERBB2 (HER2) 基因编码具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白，属于表皮生长因子受体 (ErbB/HER) 家族。ERBB2蛋白的结构与同家族的其他成员类似，由胞外配体结合区、跨膜区、胞内酪氨酸激酶区和C端的调控区四个功能域组成。但与EGFR等其他ErbB家族成员不同，ERBB2不存在天然的配体，无活性的ERBB2单体优先被家族中由配体激活的其他受体募集形成异源二聚体，此时二聚体蛋白的酪氨酸激酶活性被激活，磷酸化下游的MAPK、JAK/STAT和PI3K/AKT等多条信号通路，调控细胞的生长、增殖、分化等重要的生理过程。

相关突变和药物

在乳腺癌、肺癌、胃癌等多种恶性肿瘤和血液疾病中都能检测到ERBB2基因的过表达，发生ERBB2过表达的肿瘤细胞的转移和侵袭力更强，是患者不良预后的相关因素之一。成人正常组织中ERBB2基因不表达或者表达量极低，而在肿瘤细胞的表面ERBB2普遍表达，是乳腺癌等肿瘤诊疗中常用的基因标志物和靶标之一。ERBB2的过表达主要是由于基因扩增，非小细胞肺癌患者ERBB2发生扩增是患者对EGFR TKIs获得性耐药的机制之一。同时在癌症组织中还存在多种类型的ERBB2激活突变。在非小细胞肺癌中，ERBB2基因突变发生率约2-4%，主要为第20外显子的框内插入突变。ERBB2第20外显子的插入突变引起ERBB2的激酶活性增强，诱导肿瘤发生。以ERBB2为靶点的治疗药物主要可分为以Lapatinib为代表的小分子酪氨酸激酶抑制剂；和以曲妥珠单抗 (Trastuzumab)、Pertuzumab为代表的单克隆抗体。

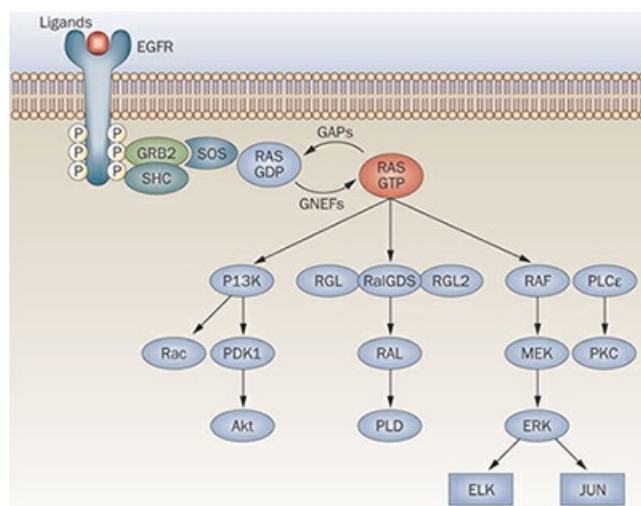


KRAS基因

KRAS是EGFR下游信号通路中重要的效应分子，编码具有GTP酶活性的GTP结合蛋白。该基因属于RAS家族，在人类肿瘤中约30%含有RAS基因突变，该家族三个成员KRAS、HRAS和NRAS在不同类型的肿瘤中的突变概率并不相同。KRAS通过激活RAF/MEK/ERK信号通路进行信号转导，在细胞的生长调控、抗细胞凋亡，介导肿瘤侵袭和转移，乃至肿瘤诱导的新血管生成中发挥重要的作用。KRAS基因突变是EGFR-TKI原发耐药的机制，因此在进行EGFR-TKI治疗前应排除KRAS突变。《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》建议，非小细胞肺癌患者在接受EGFR TKIs治疗前需检测KRAS基因的突变状态。

相关突变和药物

KRAS基因与一些肿瘤的发病和预后相关，在结直肠癌、肺癌和胰腺癌中的突变率比较高。结直肠癌患者的KRAS基因突变率为27%-43%，肺癌患者的KRAS基因突变率为15-25%。KRAS基因最常见的突变方式为点突变，主要位于第12、13及61位密码子，其中12、13位密码子的突变占98%以上，61位密码子的突变小于2%。发生突变的KRAS基因编码的蛋白异常，刺激和促进恶性肿瘤细胞的生长和扩散；并且不受上游EGFR信号的影响，所以对抗EGFR的治疗效果差。目前针对KRAS靶标的药物尚在研发中。

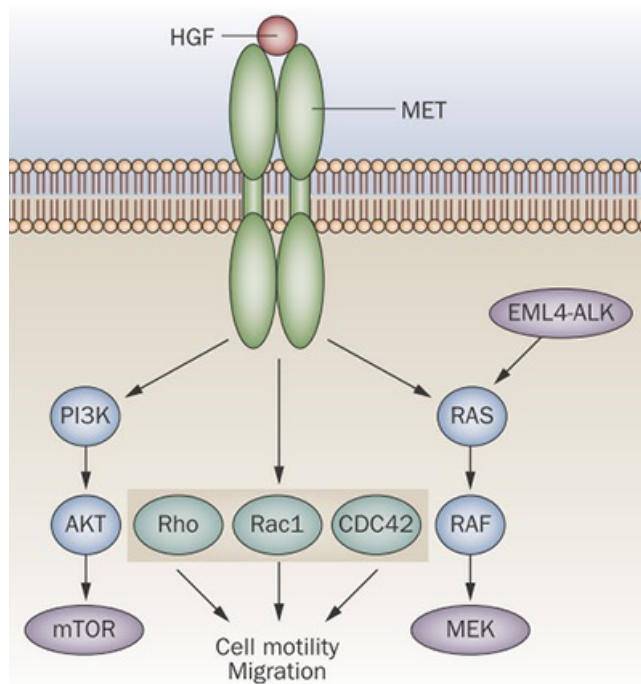


MET基因

MET基因编码一个具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体蛋白，属于MET/RON家族，主要分为胞外配体结合区、跨膜区、近膜结构域、激酶结构域四个功能域。在受体酪氨酸激酶家族中，MET是唯一能与肝细胞生长因子（HGF）进行高亲和性结合的受体。MET和HGF在胚胎期和成人期中都有表达，广泛表达在来源于上皮组织和间质组织的细胞中。当HGF与MET蛋白复合物的胞外配体结合区结合后，MET蛋白发生二聚体化，并且胞内激酶结构域的多个酪氨酸残基被磷酸化激活，进而激活信号通路下游的PI3K/AKT、RAS/MAPK等多条信号通路，调控细胞的增殖、转移、侵袭、血管形成、组织修复等重要的生理过程。

相关突变和药物

HGF/MET信号通路是人类肿瘤中最频繁失调的信号通路之一，在大多数的实体瘤和恶性血液病中都存在异常的MET信号。MET与肿瘤的产生、侵袭、转移等密切相关，是肿瘤治疗中的一个新的靶点。HGF或者MET的转录水平升高、基因扩增、MET基因发生突变等多种因素都可以导致MET被异常的激活。MET还可以与EGFR、KRAS等信号受体相互作用来激活下游信号通路，这种激活可以不需要与HGF结合。在非小细胞肺癌中，MET扩增和第14号外显子的跳跃式突变是最常见的突变形式。MET扩增和HGF、MET过表达是携带EGFR激活突变的非小细胞肺癌患者在使用EGFR TKIs一段时间之后，对EGFR TKIs获得性耐药的原因之一。针对MET的抗体类药物有SAIT301、Onartuzumab等，小分子抑制剂有克唑替尼（Crizotinib）、Tivantinib（ARQ 197）、卡博替尼（Cabozantinib）、Capmatinib（INC280）等。

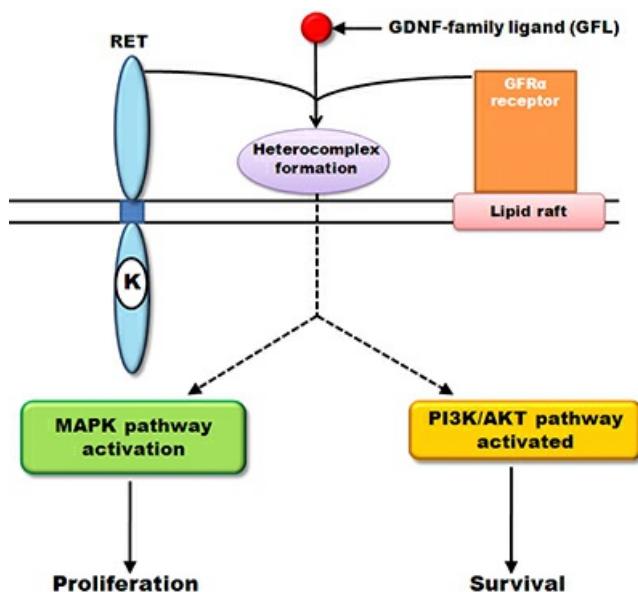


RET基因

RET基因编码一个单次跨膜的受体酪氨酸激酶，其配体为GFLs家族成员，包括GDNF、NRTN、ARTN和PSPN。当配体与相应GFRα受体形成二元复合物后，该复合物再与RET蛋白结合，同时招募衔接蛋白和信号蛋白，进而激活多条下游信号通路。RET基因突变可引起蛋白构象发生改变，增强了RET蛋白的转化能力，激发酪氨酸激酶的自动磷酸化，诱导细胞过度增生以致癌变，从而引起包括甲状腺髓样癌在内的多种内分泌系统肿瘤。

相关突变和药物

RET基因发生突变可导致先天性巨结肠症、乳头状甲状腺癌、MEN 2A、FMTC和MEN 2B等。目前已经发现的RET基因突变中，约50%为致病突变体，常为杂合突变，且大多分布于第5、8、10、11和13-16等8个外显子。引起疾病的突变主要位于编码胞外区域序列的六个半胱氨酸的密码子，包括位于第10外显子的第609、611、618、620以及位于第11外显子的第630、634位密码子。RET基因的3'端激酶结构域还可与其他基因发生融合，形成驱动肿瘤增殖的融合基因。这些基因包括：KIF5B、CCDC6、NCOA4、TRIM33等。目前一些多靶点的激酶抑制剂都能有效对抗RET突变，比如卡博替尼（Cabozantinib），凡德他尼（Vandetanib）、舒尼替尼（Sunitinib）。

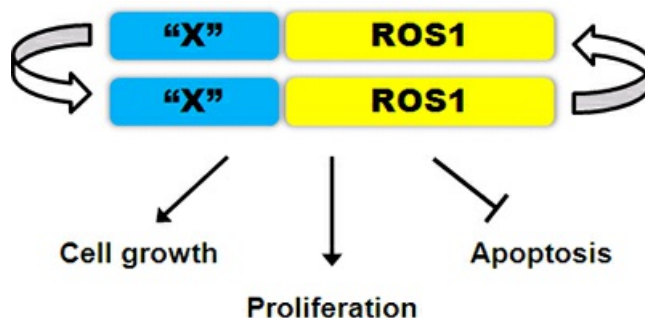


ROS1基因

ROS1是一种单体型酪氨酸激酶受体，属于II类RTK胰岛素受体家族，与ALK蛋白的激酶区高度同源。最初在恶性胶质瘤体内发现ROS1和FIG基因发生融合，基因发生重排以后，使得酪氨酸激酶区持续处于活化状态，促进肿瘤细胞的生长和肿瘤形成。ROS1基因融合可见于多种肿瘤细胞中，如恶性胶质瘤、非小细胞肺癌、肝胆管型肝癌、卵巢癌、胃腺癌、结肠直肠癌、炎性肌纤维母细胞瘤、恶性血管皮内细胞瘤等。

相关突变和药物

ROS1基因重排在恶性肿瘤中相对罕见，约1%-2%的肺腺癌患者携带ROS1基因重排，且ROS1基因阳性的病人的临床特征与ALK基因类似，主要集中于年轻的非吸烟的肺腺癌患者。在NSCLC中已经发现了多种ROS1融合基因亚型，包括FIG-ROS1、SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、TPM3-ROS1、SDC4-ROS1、EZR-ROS1、LRIG3-ROS1、KDEL2-ROS1和CCDC6-ROS1等。ROS1和ALK在进化上密切相关，二者的激酶结构域有49%的氨基酸序列同源，而在激酶催化区域的ATP结合位点上二者的同源性高达77%，这就为ALK激酶抑制剂应用于ROS1提供了科学依据。I期临床试验也显示，克唑替尼在体外能够抑制ROS1重排阳性的非小细胞肺癌的细胞生长。目前已有多种正在研发中的针对ROS1的激酶抑制剂类药物，如劳拉替尼（Lorlatinib）、DS-6051。



参考文献

01. E. A. Ashley, Towards precision medicine. *Nature Reviews Genetics* 17, 507-522 (2016).
02. B. Vogelstein et al., Cancer genome landscapes. *Science* 339, 1546-1558 (2013).
03. W. Chen et al., Cancer statistics in china, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians* 66, 115-132 (2016).
04. R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal, Cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians* 67, 7-30 (2017).
05. A. Jemal et al., Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 61, 69-90 (2011).
06. L. A. Torre et al., Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 65, 87-108 (2015).
07. S. L. Topalian et al., Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine* 366, 2443-2454 (2012).
08. W. D. Travis et al., The 2015 World Health Organization classification of lung tumors impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of Thoracic Oncology* 10, 1243-1260 (2015).
09. J. R. Molina, P. G. Yang, S. D. Cassivi, S. E. Schild, A. A. Adjei, Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic Proceedings* 83, 584-594 (2008).
10. R. S. Herbst, J. V. Heymach, S. M. Lippman, Molecular origins of cancer: Lung cancer. *New England Journal of Medicine* 359, 1367-1380 (2008).
11. P. S. Hammerman et al., Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 489, 519-525 (2012).
12. R. Govindan et al., Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell* 150, 1121-1134 (2012).
13. P. Goldstraw et al., Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 378, 1727-1740 (2011).
14. Z. Chen, C. M. Fillmore, P. S. Hammerman, C. F. Kim, K.-K. Wong, Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nature Reviews Cancer* 14, 535-546 (2014).
15. S. B. Ng et al., Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* 461, 272-276 (2009).
16. J. G. Lohr et al., Whole-exome sequencing of circulating tumor cells provides a window into metastatic prostate cancer. *Nature Biotechnology* 32, 479-484 (2014).
17. S. Goodwin, J. D. McPherson, W. R. McCombie, Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics* 17, 333-351 (2016).
18. K. R. Chi, The tumour trail left in blood. *Nature* 532, 269-271 (2016).
19. J. Sharma et al., The evolving role of biomarkers in personalized lung cancer therapy. *Respiration* 93, 1-14 (2017).
20. N. Bellasai, G. Spoto, Biosensors for liquid biopsy: circulating nucleic acids to diagnose and treat cancer. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 408, 7255-7264 (2016).
21. M. A. DePristo et al., A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nature Genetics* 43, 491-498 (2011).
22. J. Minguet, K. H. Smith, P. Bramlage, Targeted therapies for treatment of non-small cell lung cancer--recent advances and future perspectives. *International Journal of Cancer* 138, 2549-2561 (2016).
23. M. A. Lemmon, J. Schlessinger, Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell* 141, 1117-1134 (2010).
24. D. S. Krause, R. A. Van Etten, Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *New England Journal of Medicine* 353, 172-187 (2005).
25. J. T. Hartmann, M. Haap, H. G. Kopp, H. P. Lipp, Tyrosine kinase inhibitors - A review on pharmacology, metabolism and side effects. *Current Drug Metabolism* 10, 470-481 (2009).
26. K. Takeuchi et al., RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nature Medicine* 18, 378-381 (2012).
27. F. Tabbo, M. Pizzi, P. W. Kyriakides, B. Ruggeri, G. Inghirami, Oncogenic kinase fusions: an evolving arena with innovative clinical opportunities. *Oncotarget* 7, 25064-25086 (2016).
28. N. Stransky, E. Cerami, S. Schalm, J. L. Kim, C. Lengauer, The landscape of kinase fusions in cancer. *Nature Communications* 5, 4846 (2014).
29. W. Pao, N. Girard, New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncology* 12, 175-180 (2011).
30. N. I. Lindeman et al., Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of american pathologists, international association for the study of lung cancer, and association for molecular pathology. *Journal of Thoracic Oncology* 8, 823-859 (2013).
31. J. F. Gainor, A. T. Shaw, Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist* 18, 865-875 (2013).
32. A. T. Shaw, J. A. Engelman, ALK in lung cancer: past, present, and future. *Journal of Clinical Oncology* 31, 1105-1111 (2013).
33. Y. Pan et al., ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: A comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer* 84, 121-126 (2014).
34. E. L. Kwak et al., Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 363, 1693-1703 (2010).

35. Y. L. Choi et al., EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *New England Journal of Medicine* 363, 1734-1739 (2010).
36. D. W.-S. Wong et al., The EML4-ALK Fusion Gene Is Involved in Various Histologic Types of Lung Cancers From Nonsmokers With Wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 115, 1723-1733 (2009).
37. F. Tan et al., Icotinib (BPI-2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies. *Lung Cancer* 76, 177-182 (2012).
38. L. V. Sequist et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Science Translational Medicine* 3, 75ra26 (2011).
39. W. Pao, J. Chmielecki, Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Cancer* 10, 760-774 (2010).
40. J. G. Paez et al., EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304, 1497-1500 (2004).
41. W. Liang et al., Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Plos One* 9, e85245 (2014).
42. Y. Y. Janjigian et al., Dual Inhibition of EGFR with Afatinib and Cetuximab in Kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant Lung Cancer with and without T790M Mutations. *Cancer Discovery* 4, 1036-1045 (2014).
43. Z. Gao et al., Icotinib, a potent and specific EGFR tyrosine kinase inhibitor, inhibits growth of squamous cell carcinoma cell line A431 through negatively regulating AKT signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 67, 351-356 (2013).
44. V. D. Cataldo, D. L. Gibbons, R. Perez-Soler, A. Quintas-Cardama, Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *New England Journal of Medicine* 364, 947-955 (2011).
45. S. Maheswaran et al., Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *New England Journal of Medicine* 359, 366-377 (2008).
46. L. Trusolino, A. Bertotti, P. M. Comoglio, MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 11, 834-848 (2010).
47. C. R. Maroun, T. Rowlands, The Met receptor tyrosine kinase: A key player in oncogenesis and drug resistance. *Pharmacology & Therapeutics* 142, 316-338 (2014).
48. E. Gherardi, W. Birchmeier, C. Birchmeier, G. V. Woude, Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nature Reviews Cancer* 12, 89-103 (2012).
49. F. Gelsomino et al., Targeting the MET gene for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 89, 284-299 (2014).
50. J. A. Engelman et al., MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 316, 1039-1043 (2007).
51. P. M. Comoglio, S. Giordano, L. Trusolino, Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 504-516 (2008).
52. R. Wang et al., RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 30, 4352-4359 (2012).
53. I. Plaza-Menacho, L. Mologni, N. Q. McDonald, Mechanisms of RET signaling in cancer: current and future implications for targeted therapy. *Cellular Signalling* 26, 1743-1752 (2014).
54. L. M. Mulligan, RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nature Reviews Cancer* 14, 173-186 (2014).
55. G. S. Falchook et al., Effect of the RET Inhibitor Vandetanib in a Patient With RET Fusion-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 34, E141-E144 (2016).
56. E. Arighi, M. G. Borrello, H. Sariola, RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 16, 441-467 (2005).
57. H. R. Kim et al., The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 24, 2364-2370 (2013).
58. I. M. El-Deeb et al., Design, synthesis, screening, and molecular modeling study of a new series of ROS1 receptor tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19, 5622-5626 (2009).
59. K. D. Davies, R. C. Doebele, Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clinical Cancer Research* 19, 4040-4045 (2013).
60. M. A. Davare et al., Structural insight into selectivity and resistance profiles of ROS1 tyrosine kinase inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112, E5381-E5390 (2015).
61. W. Cai et al., ROS1 fusions in Chinese patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 24, 1822-1827 (2013).
62. A. J. Redig, P. A. Janne, No target left behind: improving therapeutic options for ERBB2-mutant non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 11, 784-786 (2016).
63. C. F. McDonagh et al., Antitumor Activity of a Novel Bispecific Antibody That Targets the ErbB2/ErbB3 Oncogenic Unit and Inhibits Heregulin-Induced Activation of ErbB3. *Molecular Cancer Therapeutics* 11, 582-593 (2012).
64. H. Greulich et al., Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 14476-14481 (2012).
65. J. Baselga, S. M. Swain, Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nature Reviews Cancer* 9, 463-475 (2009).

66. M. E. Arcila et al., Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clinical Cancer Research* 18, 4910-4918 (2012).
67. A. R. Thierry et al., Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nature Medicine* 20, 430-435 (2014).
68. P. I. Poulikakos et al., RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature* 480, 387-390 (2011).
69. K. Ohashi et al., Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, E2127-E2133 (2012).
70. A. Marchetti et al., Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *Journal of Clinical Oncology* 29, 3574-3579 (2011).
71. L. Lin et al., Mapping the molecular determinants of BRAF oncogene dependence in human lung cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111, E748-E757 (2014).
72. D. Chen et al., BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 9, e101354 (2014).
73. M. S. Brose et al., BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Research* 62, 6997-7000 (2002).
74. Z. Zhang et al., Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nature Genetics* 44, 852-860 (2012).
75. S. Postel-Vinay, A. Ashworth, AXL and acquired resistance to EGFR inhibitors. *Nature Genetics* 44, 835-836 (2012).
76. Y. Li et al., Axl as a potential therapeutic target in cancer: role of Axl in tumor growth, metastasis and angiogenesis. *Oncogene* 28, 3442-3455 (2009).
77. C. Feneyrolles et al., Axl kinase as a key target for oncology: focus on small molecule inhibitors. *Molecular Cancer Therapeutics* 13, 2141-2148 (2014).
78. L. A. Byers et al., An Epithelial-Mesenchymal Transition Gene Signature Predicts Resistance to EGFR and PI3K Inhibitors and Identifies Axl as a Therapeutic Target for Overcoming EGFR Inhibitor Resistance. *Clinical Cancer Research* 19, 279-290 (2013).
79. J. D. Pacciez, M. Vogelsang, M. I. Parker, L. F. Zerbini, The receptor tyrosine kinase Axl in cancer: Biological functions and therapeutic implications. *International Journal of Cancer* 134, 1024-1033 (2014).
80. L. Cerchia et al., Targeting Axl With an High-affinity Inhibitory Aptamer. *Molecular Therapy* 20, 2291-2303 (2012).
81. H. Linardou et al., Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncology* 9, 962-972 (2008).
82. E. Manchado et al., A combinatorial strategy for treating KRAS mutant lung cancer. *Nature* 534, 647-651 (2016).
83. E. Massarelli et al., KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* 13, 2890-2896 (2007).
84. W. Pao et al., KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *Plos Medicine* 2, 57-61 (2005).
85. P. M. K. Westcott et al., The mutational landscapes of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer. *Nature* 517, 489-492 (2015).
86. H. Sasaki et al., Nras and Kras mutation in Japanese lung cancer patients: genotyping analysis using lightcycler. *Oncology Reports* 18, 623-628 (2007).
87. N. Vasan, J. L. Boyer, R. S. Herbst, A RAS renaissance: emerging targeted therapies for KRAS-mutated non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* 20, 3921-3930 (2014).

报告签发者：

瑞普基因报告

报告签发时间：

2017/12/11

杭州瑞普基因科技有限公司

地址：杭州市余杭区文一西路998号海创园12号楼

网址：www.repugene.com



瑞普基因官网



瑞普基因微信

检测声明：

该检测的目的是用最新的高通量测序手段为医生和患者提供分子层面基因变异信息，这些基因突变可能与肿瘤发生，发展密切相关，因此能为医生治疗方案提供有用的参考信息。但需要注意的是，肿瘤的发生受到环境，生活习惯等非遗传因素的影响，它的发展是一个动态变化的过程。时空异质性会导致基因信息不尽相同，样本的类型、发病周期、检测方法等也会对检测结果产生潜在影响，因此该检测结果只代表送检样品当时的情况，信息的解读也并不具有直接诊断和治疗的目的，具体治疗方案请以临床医生意见为准。

版权声明：

本报告制作版权属于杭州瑞普基因科技有限公司所有，未经本公司许可，任何其他个人或者组织不得复制、拷贝或者使用本报告中的内容。报告中的一些基因功能说明图片，引用自后面列出的科学文献，报告中出现的商标或者其它设计，均属于杭州瑞普基因科技有限公司及其提供者所有。