



全景癌症基因检测报告

全面覆盖 416 基因全外显子

1. 基本信息 ————— 第 2 页

2. 全景基因突变总览 ————— 第 3 页

3. 用药及预后综合咨询 ————— 第 4 页

4. 遗传风险相关突变 ————— 第 7 页

5. 突变基因简介及突变解读 ————— 第 8 页

6. 现有临床试验参考 ————— 第 14 页

附录: 416 基因列表 ————— 第 15 页

Precision Care for Better Life.

病人姓名：周杰

报告日期：2016 年 10 月 27 日

1 基本信息

姓名：周杰	出生日期：1963 年 06 月	性别：女
身份证号码：-	联系电话：-	

样本来源：中国医科大学附属第一医院	主治医生：-
样本组织：血液，血浆，体液，肿瘤组织	样本类型：EDTA 抗凝血，血浆，腹水， FFPE 白片（卵巢采样）
肿瘤细胞含量：70%区域为肿瘤细胞	
采样日期：2016 年 10 月 15 日（血液/血浆）， 2016 年 10 月 18 日（体液 样本 1）， 2016 年 10 月 19 日（体液 样本 2）， 2016 年 01 月（肿瘤组织）	收样日期：2016 年 10 月 17 日（血液/血浆）， 2016 年 10 月 20 日（体液/肿瘤组织）
收款日期：2016 年 10 月 20 日	报告日期：2016 年 10 月 27 日
医院样本号：FFPE 白片 1182606-A7	内部样本号：B16101731687， P16101731688， C16102032318-Sa（样本 1）， C16102032319-Sa（样本 2）， F16102032317-Sa

癌症种类：2016 年 1 月 15 日确诊透明细胞卵巢癌 II C 期。
家族病史：无。
用药史：无。

注：本报告只对本次检测的样本检测结果负责；肿瘤细胞含量检测结果仅对送检样本负责，仅供参考，实际推荐以就诊医院病理科 / 检验科检测结果为准。

2. 全景基因突变总览

共检测基因：416基因全外显子

检测平台：HiSeq 4000

肿瘤相关基因突变：13

肿瘤相关靶向药物：0

肿瘤相关化疗药物：9

现有临床药物试验：0

注：

多态性：由于碱基改变而引起DNA序列的改变，在人群中分布比较广泛，造成人类基因组的多样性。

如XRCC1基因的p.Q399R(c.A1196G)多态性，AA为野生型，AG、GG为突变型；AG为杂合型，GG、AA均为纯合型。

肿瘤相关基因突变/多态性列表

ARID1A 基因: S881X 截短突变(血浆、腹水样本 1/2 和肿瘤组织样本均有, 丰度分别为 1%、66%、69%和 38%)

CDA 基因: K27Q 杂合多态性

CYP2D6 基因: P34S 杂合多态性

CYP3A5 基因: CYP3A5*3杂合多态性

DPYD 基因: M166V 杂合多态性

GSTM1 基因: 纯合缺失多态性

GSTT1 基因: 纯合缺失多态性

MTHFR 基因: A222V 杂合多态性

NQO1 基因: P187S 杂合多态性

PIK3CA 基因: K111E 突变 (血浆、腹水样本 1/2 和肿瘤组织样本均有, 丰度分别为 1%、39%、35%和 26%)

TYMS 基因: -6bp/-6bp 纯合缺失多态性

XRCC1 基因: Q399R 纯合多态性

ZNF217 基因: SEC24C-ZNF217 融合 (血浆、腹水样本1/2和肿瘤组织样本均有, 丰度分别为0.3%、3%、3%和3%)

其他基因状态型：

CBL基因为野生型，

CBLB基因为野生型。

3. 用药及预后综合咨询

3.1 靶向药物

基因突变	卵巢癌	其他肿瘤	意义解读
level1: 基因突变对应有 FDA 批准或处于临床试验阶段的本癌种药物			
-	-	-	-
level2: 基因突变对应有 FDA 批准或处于临床试验阶段的其他癌种药物			
-	-	-	-
level3: 无对应推荐用药，但意义明确基因突变			
ARID1A 基因 S881X 截短突变 (血浆、腹水样本 1/2 和肿瘤组织样本均有, 丰度分别为 1%、66%、69%和 38%)	无	无	可能参与肿瘤的发生发展
PIK3CA 基因 K111E 突变 (血浆、腹水样本1/2和肿瘤组织样本均有, 丰度分别为 1%、39%、35%和26%)	无	无	可能参与肿瘤的发生发展
level4: 其他突变或多态性			
CYP2D6 基因 P34S 杂合多态性	无	无	可能降低肿瘤细胞对他莫昔芬等药物的响应
CYP3A5 基因 CYP3A5*3杂合多态性	无	无	可能通过影响药物代谢，增加舒尼替尼的毒副作用
ZNF217 基因 SEC24C-ZNF217 融合 (血浆、腹水样本1/2和肿瘤组织样本均有, 丰度分别为 0.3%、3%、3%和3%)	无	无	具体融合意义未知，可能参与肿瘤的发生发展

注 1：本报告中参考药物并非按照疗效排序。

注 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。

注 3：“其他肿瘤”下所列药物为跨适应症用药，仅供医生参考。

3.2 化疗药物

卵巢癌	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
		未检测到ERCC1基因多态性突变	不影响疗效
		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
		未检测到GSTP1基因多态性突变	不影响疗效
		GSTT1基因纯合缺失多态性	疗效可能较 GSTT1 野生型好
		XRCC1 Q399R纯合突变	疗效可能较 XRCC1 野生型好
		未检测到TP53基因失活/缺失突变	不影响疗效
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		CDA基因多态性突变	毒副作用可能增加
		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
		TYMS -6bp/-6bp多态性突变	疗效可能较 TYMS 野生型好
		未检测到TTF1基因扩增	不影响疗效

病人姓名：周杰

报告日期：2016 年 10 月 27 日

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
丝裂霉素		未检测到NQO1基因C465T多态性	不影响疗效
		NQO1基因C559T多态性	疗效可能较 NQO1 野生型差
拓扑替康		未检测到TOP1(TOPO I)基因扩增	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
		TYMS -6bp/-6bp多态性突变	疗效可能较 TYMS 野生型好
		DPYD基因多态性突变	毒副作用可能增加
		未检测到TP53基因失活/缺失突变	不影响疗效
蒽环类 (阿霉素等)		未检测到TOP2A基因扩增	不影响疗效
		未检测到GSTP1基因多态性突变	不影响疗效
		未检测到MDM2基因扩增	不影响疗效
	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
	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

注 1：本报告中参考药物并非按照疗效排序。

注 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。

注 3：“其他肿瘤”下所列药物为跨适应症用药，仅供医生参考。

病人姓名：周杰

报告日期：2016 年 10 月 27 日

4. 遗传风险相关突变（仅供医生参考）

突变基因	具体建议
-	-

5. 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
ARID1A 基因 p.S881X (c.C2642A)	ARID1A 基因是一种肿瘤抑制因子，编码 ARID1A 蛋白属于 SWI-SNF 家族，具有解旋酶和 ATP 酶活性，可通过改变染色体结构调控基因转录。ARID1A 含有 ARID 结构域（DNA 结合域）和 C 末端结构域（糖皮质激素受体依赖性转录激活区）两个保守结构域，其失活性突变是许多肿瘤发生的重要原因。卵巢癌、肾癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌和胃癌中曾发现 ARID1A 基因序列突变，缺失和重排。	57% 的卵巢透明细胞癌中含有 ARID1A 基因失活突变，8% 的胃癌病例中存在着 ARID1A 基因突变，13% 的肝癌患者发生 ARID1A 基因突变。在卵巢透明细胞癌中 ARID1A 突变率为 46%、卵巢子宫内膜样癌中为 30%，膀胱癌结果发现大约 13% 患者存在 ARID1A 突变，乳腺癌和肾癌中 ARID1A 表达缺失较为常见，尤其是肾癌达到 30%。膀胱癌中大部分 ARID1A 突变为截短突变，造成 ARID 或 LXXL 基序缺失而破坏 ARID1A 生物学功能。 <u>患者血浆、腹水样本 1/2 及肿瘤组织样本中均检测到 ARID1A 基因第 8 外显子单碱基置换引起的 S881X 截短突变，丰度分别约为 1%、66%、69% 与 38%；该突变可引起终止密码子提前编码，产生不含后续结构域的截短蛋白，可能通过降低对下游靶基因如 p53 等的转录激活功能，促进细胞增殖、侵袭、转移及抑制肿瘤细胞凋亡等过程，参与肿瘤的发生发展。</u>
CDA 基因 p.K27Q (c.A79C)	CDA 基因位于人类 1 号染色体 p35-p36.2 区域内，编码胞苷脱氨酶，催化胞嘧啶与脱氧胞苷的脱氨基作用，维持细胞内嘧啶库的稳定；该基因突变与儿童白血病对胞嘧啶核苷类似物阿糖胞苷敏感性降低相关。	CDA 基因研究较多的多态性位点包括 208G>A、435T>C、79A>C 和 76A>C，前三个多态都在 CDA 基因的编码区域，与 CDA 酶活性及吉西他滨的药物毒性相关。79A>C 位于 1 号外显子内，该多态与吉西他滨三磷酸盐的蓄积作用相关。208G>A 多态在 2 号外显子上，该多态与吉西他滨治疗的敏感性相关，使吉西他滨的清除率降低，因而在使用包含铂类或氟尿嘧啶方案的患者中增加了中性粒细胞减少的发生率。79A>C 和 208G>A 突变型会导致 CDA 酶活性减弱，使肿瘤患者在接受吉西他滨治疗时易发生更高的毒副作用，预后不良风险大。A79C 和 G208A 在人群中的突变频率分别为 12.1% 和 1.0%。 <u>CDA 基因 K27Q 杂合突变为单核苷酸多态性 rs2072671 引起的错义突变，该多态性位于胞苷和脱氧胞苷脱氨酶的锌结合区，可引起 CDA 脱氨酶活性发生改变，导致吉西他滨药物毒副作用增强，预后不良风险加大。</u>
CYP2D6 基因	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	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

<p>p.P34S (c.C100T)</p>	<p>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>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><u>CYP2D6基因P34S杂合突变是由单核苷酸多态性rs1065852引起的错义突变。相对于CC基因型，CT和TT基因型均可能降低CYP2D6编码的P450酶催化活性，导致药物体内代谢受阻，阻碍药物如他莫昔芬等体内代谢过程，降低活性代谢产物血药浓度，从而降低肿瘤细胞对他莫昔芬等药物的响应。</u></p>
<p>CYP3A5 基因 CYP3A5*3 杂合多态性</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、脂肪酸和异生素。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><u>CYP3A5基因g.A6986G杂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。</u></p>
<p>DPYD 基因 p.M166V (c.A496G)</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，从而引起毒副反应的发生。</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><u>DPYD基因M166V杂合突变为单核苷酸多态性(rs1801159)引起的多态性突变，位于二氢乳酸脱氢酶结构域内，可引起DPYD活性降低，导致5-FU清除受阻，增加5-氟尿嘧啶的毒副反应，提高患者呕吐恶心等风险。</u></p>
<p>GSTM1 基因</p>	<p>GSTP1和GSTM1是重要的解毒酶家族的成</p>	<p>GSTM1 基因的一种 null 基因多态型，即缺失</p>

<p>纯合缺失多态性</p>	<p>员，属于其中的μ类。它们通过将有毒物质（如铂类药）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，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><u>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。</u></p>
<p>GSTT1 基因 纯合缺失多态性</p>	<p>GSTT1基因位于人类染色体22q11.23，编码谷胱甘肽S转移酶 (Glutathione S-transferase, 简称GSTs)属II相代谢酶，是与毒物或致癌物的解毒代谢有关的酶类，在抗肿瘤和抗诱变中起重要作用。外源性致癌物质在体内有两条代谢途径，一条途径可经I相代谢酶，如细胞色素P450酶系(CYP450) 代谢活化成为终致癌物(亲电子物质)后，再与DNA等大分子结合启动致癌过程；另一条途径则由II相代谢酶，如谷胱甘肽硫转移酶系(GSTs)催化谷胱甘肽与亲电子物质结合，将之转化成为亲水性物质(硫醇尿酸)， 经尿液或胆汁排出体外，这一过程为解毒反应。致癌物能否引起癌变很大程度上取决于这两类酶的活性及彼此的平衡关系。</p>	<p>GSTT1是GSTs的一个亚型，具有多态性，其缺失型可引起相应酶表达缺失，研究显示GST基因多态性对肿瘤治疗应答、毒副作用及预后等方面具有重要意义。人类谷胱甘肽S转移酶超家族(GSTs)主要由5个酶家族组成，已发现GSTM1、GSTT1和GSTP1基因在人群中呈多态性分布。体内GSTs酶参与许多亲电子致癌物的解毒代谢过程。基因的变异可以改变相应的酶激活或灭活异源底物的能力，可能增加个体患肿瘤的危险性。已发现GSTs多态性可影响个体肺癌、乳腺癌、头颈癌、膀胱癌等易感性。GSTT1、GSTM1基因的缺失是乳腺癌发病的危险因素。GSTM1基因纯合缺失或GSTM1、GSTT1联合缺失可能与宫颈癌的发生有关。GSTT1基因缺失可导致酶无活性或低活性，使个体对化疗药的清除率降低。卵巢癌研究表明，GSTM1，GSTT1和GSTP1在卵巢癌中对铂类、烷化剂等抗癌化疗药物产生耐药性方面发生重要作用。</p> <p><u>GSTT1基因纯合缺失多态性可引起GSTT1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GSTT1功能缺失可降低铂类等药物代谢，增加其血药浓度，与铂类等化疗药物的疗效相关。</u></p>
<p>MTHFR 基因 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</p>

		<p>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杂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。</u></p>
<p>NQO1 基因 p.P187S (c.C559T)</p>	<p>醌氧化还原酶1（NQO1）是真核细胞内普遍存在的一类黄素蛋白酶，其定位于人类染色体16p22。该酶催化醌双电子还原反应，对醌及其衍生物有解毒作用，且能够解除醌类物质对细胞的毒害，从而起到保护细胞的作用，是人体内一种重要的化学致癌物代谢酶。NQO1第六位外显子 C609T、第四位外显子C465T 为非同义编码单核苷酸多态，可引起蛋白质编码氨基酸序列改变从而导致蛋白质功能的改变，进而影响肿瘤的发生、发展。</p>	<p>NQO1基因两个多态性位点导致密码子改变产生NQO1*2（C609T）和NQO1*3（C465T）等位基因，前者发生频率较高。NQO1*2蛋白失去催化活性，且很快被泛素降解系统降解，降低NQO1蛋白水平。NQO1*2等位基因的存在增大了患白血病、肾和泌尿道上皮细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、食管癌、皮肤基底细胞癌等癌症的风险，可能是散发原发性帕金森病发病的危险性因素。NQO1基因Pro187Ser位点的多态性与肺癌的易感性相关。</p> <p><u>NQO1基因P187S杂合突变（即C609T突变）为单核苷酸多态性rs1800566引起的错义突变，风险性等位基因为T，该突变可通过影响酶的稳定性导致活性丧失，从而对其苯中毒的保护功能具有破坏性；该突变可增加乳腺癌、非吸烟人群肺癌及在苯暴露环境人群的血液毒性和白血病的发生风险；此外，该多态性可能与乳腺癌患者多柔比星和环磷酰胺化疗后预后较差相关。</u></p>
<p>PIK3CA 基因 p.K111E (c.A331G)</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，可能会导致脂质激酶活性增强，引发一系列细胞变化,使正常细胞的生长失去控制，结果产生癌变。PIK3CA 基因突变在多种人类癌症中发生突变，可作为靶用于治疗癌症。</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，最常见的 4 种突变为 E542K(1624 G>A)、E545D(1635 G>T)、E545K(1633 G>A) 和 H1047R(3140 A>G)。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。研究发现，有 PIK3CA 突变的肿瘤细胞会对 EGFR 或 ERBB2 通路的靶向药物产生耐药性。</p> <p><u>患者血浆、腹水样本1/2及肿瘤组织样本中均检测到PIK3CA基因第2外显子单碱基置换引起的K111E错义突变，丰度分别约为1%、39%、35%与26%，该突变位于p85结合结构域下游，</u></p>

		曾在子宫内膜癌、结肠癌、卵巢癌等肿瘤中有报道；有研究显示该突变可提高对AKT Ser473磷酸化水平，从而激活PI3K/AKT信号途径，促进细胞抗凋亡和肿瘤浸润，参与肿瘤的发生发展；从分子通路推测该突变可能引起对EGFR、HER2靶向药物耐药，增加对mTOR/AKT抑制剂的敏感性，但临床证据尚不充分。
TYMS 基因 -6bp/-6bp 纯合缺失多态性	胸苷酸合成酶（TYMS，TS）是嘧啶核苷酸合成的限速酶，在肿瘤生长中发挥重要作用，也是5-FU发挥化疗作用的主要靶点。5-FU的代谢物与TYMS结合，阻碍其正常功能，从而抑制DNA合成。TYMS mRNA表达水平低的肿瘤患者接受氟类化疗的效果较好，中位生存期较长；反之，TYMS高表达的患者对氟类疗效较差。最新的研究也发现，新型抗叶酸药物培美曲赛的疗效与TYMS基因的 mRNA 表达水平呈负相关。	多种肿瘤的临床研究均显示TYMS mRNA表达水平与5-FU疗效密切相关，如结直肠癌、肺癌、乳腺癌、头颈鳞状细胞癌等。临床研究表明，低TYMS mRNA水平的肿瘤患者接受氟类化疗的效果较好，中位生存期较长。反之，TYMS高表达的患者接受氟类治疗疗效较差。研究发现，TYMS基因多态性可以影响5-FU化疗药物的敏感性。TYMS基因多态性主要包括5-UTR的28bp核苷酸片段重复多态和3-UTR 1494bp处存在的6bp核苷酸片段缺失或插入多态性。研究显示，在28bp核苷酸片段重复多态中2R、3R是最重要的等位基因型。TYMS基因多态性影响其mRNA的稳定和翻译效率，是TS表达水平高低的主要影响因素，TYMS基因多态性可以导致酶活性或功能的改变，从而改变肿瘤患者对氟类化疗药物的敏感性。 <u>TYMS基因-6bp纯合缺失多态性(rs151264360)是3'-UTR区域6bp(TTAAAG)核苷酸片段缺失突变；该基因型较野生型可降低TS的表达水平，可引起氟类药物及培美曲塞化疗药物的疗效上升。</u>
XRCC1 基因 p.Q399R (c.A1196G)	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。	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。 <u>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。</u>
ZNF217 基因 SEC24C-ZNF217 融合	ZNF217基因编码Kruppel样转录因子，可作为抑制子结合靶标基因启动子，促进细胞增殖，逃避细胞死亡，与多种实体肿瘤的发生发展过程密切相关，如食管鳞癌、胃癌、前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌等，其中在乳腺癌中的研究中证实其为乳腺癌发生发展的两个启动因	ZNF217基因扩增可能与细胞永生和基因组不稳定有关，通过抑制肿瘤抑制基因启动子的表达，从而导致肿瘤发生。胃癌中ZNF217基因扩增频率为11.36%，卵巢癌中检测到12.5%的ZNF217发生扩增，前列腺癌移植物中研究发现ZNF217 DNA拷贝数与正常相比为1.06 倍，但在基因表

病人姓名：周杰

报告日期：2016 年 10 月 27 日

	子之一。	<p>达水平却为正常表达的2.73倍，较正常组织明显增高，伴肝转移的结直肠癌其原发灶和转移灶20q13.2的相对拷贝数均要高于无肝转移的结直肠癌。ZNF217过表达可导致乳腺癌细胞对阿霉素耐药，及卵巢癌细胞对顺铂化疗药物耐药。</p> <p><u>患者血浆、腹水样本1/2及肿瘤组织样本中均检测到SEC24C基因第24外显子和ZNF217基因第3外显子分别发生断裂且SEC24C基因第24外显子发生翻转后与ZNF217基因重排，丰度分别约为0.3%、3%、3%与3%，该融合形式尚未见于肿瘤报道中，因此具体突变意义未知；若该突变可组成型激活 ZNF217蛋白，则可能通过抑制肿瘤抑制基因启动子的表达，促进细胞增殖、逃避凋亡等过程参与肿瘤的发生发展。</u></p>
--	------	--

6. 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。

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	一/二/三期	针对基因	地点	NCT 编号
-	-	-	-	-

附录: 416 基因列表

ABCB1(MDR1)	CDKN1A	ERC1	HSD3B1	MTOR	PRSS1	STRN
ABCC2(MRP2)	CDKN1B	ERCC1	IDH1	MUTYH	PTCH1	STT3A
ADH1B	CDKN1C	ERCC2	IDH2	MYC	PTEN	SUFU
AFF1	CDKN2A	ERCC3	IGF1R	MYCL	PTK2	TACC1
AFF4	CDKN2B	ERCC4	IGF2	MYCN	PTPN11	TACC3
AIP	CDKN2C	ERCC5	IKBKE	MYD88	PTPRD	TEK
AKT1	CEBPA	ERG	IKZF1	NAT1	QKI	TEKT4
AKT2	CEP57	ESR1	IKZF3	NBN	RAC1	TERC
AKT3	CHD4	ETV1	IL7R	NCOA4	RAD50	TERT
ALDH2	CHEK1	ETV4	INPP4B	NF1	RAD51	TET2
ALK	CHEK2	ETV6	INPP5D	NF2	RAD51C	TFG
AMER1	CLIP1	EWSR1	IRF2	NFKBIA	RAD51D	TGFR2
APC	CLTC	EXT1	JAK1	NKX2-1	RAF1	THADA
AR	COL1A1	EXT2	JAK2	NOTCH1	RARA	TMEM127
ARAF	CREB1	EZH2	JAK3	NOTCH2	RB1	TMPRSS2
ARID1A	CREBBP	EZR	JUN	NPM1	RECQL4	TNFAIP3
ARID2	CRKL	FANCA	KDM5A	NQO1	RET	TNFRSF11A
ARID5B	CSF1R	FANCC	KDM6A	NR4A3	RHOA	TNFRSF14
ASXL1	CTCF	FANCD2	KDR(VEGFR2)	NRAS	RICTOR	TNFRSF19
ATF1	CTLA4	FANCE	KIF5B	NSD1	RNF146	TNFSF11
ATIC	CTNNB1	FANCF	KIT	NTRK1	RNF43	TOP1
ATM	CXCR4	FANCG	KITLG	PAK3	ROS1	TOP2A
ATR	CYLD	FANCL	KLC1	PALB2	RPTOR	TP53
ATRX	CYP19A1	FAT1	KLLN	PALLD	RRM1	TPM3
AURKA	CYP2A6	FBX1	KMT2A	PARK2	RTEL1	TPM4
AURKB	CYP2B6*6	FBXW7	KMT2B	PARP1	RUNX1	TPMT*2
AXIN2	CYP2C19*2	FEV	KRAS	PARP2	SBDS	TPMT*3
AXL	CYP2C9*3	FGF19	KTN1	PAX5	SDC4	TPMT*4
BAIAP2L1	CYP2D6*3	FGFR1	LHCGR	PBRM1	SDHA	TPMT*5
BAK1	CYP2D6*4	FGFR2	LMO1	PCDH11Y	SDHAF2	TPMT*6
BAP1	CYP2D6*5	FGFR3	LRIG3	PDCD1 (PD1)	SDHB	TPMT*7
BARD1	CYP2D6*6	FGFR4	LYN	PDCD1LG2(PD-L2)	SDHC	TPMT*10
BCL2	CYP2D6*7	FH	LZTR1	PDE11A	SDHD	TRIM24
BCL2L11(BIM)	CYP2D6*11	FLCN	MAP2K1(MEK1)	PDGFRA	SEPT9	TRIM27

病人姓名：周杰

报告日期：2016 年 10 月 27 日

BIRC3	CYP2D6*12	FLI1	MAP2K2(MEK2)	PDGFRB	SERP2	TRIM33
BLM	CYP2D6*14	FLT1(VEGFR1)	MAP2K4	PKD1	SETBP1	TSC1
BMPR1A	CYP3A4*4	FLT3	MAP3K1	PGR	SETD2	TSC2
BRAF	CYP3A5*1	FLT4	MAP4K3	PHOX2B	SF3B1	TSHR
BRCA1	CYP3A5*3	GATA1	MAX	PIK3C3	SGK1	TTF1
BRCA2	DAXX	GATA2	MCL1	PIK3CA	SH2D1A	TUBB3
BRD4	DCTN1	GATA3	MDM2	PIK3R1	SHOX	TYMS
BRIP1	DDIT3	GATA4	MDM4	PIK3R2	SLC34A2	UGT1A1
BTG2	DDR2	GATA6	MED12	PKD1	SLC7A8	VEGFA
BTK	DENND1A	GNA11	MEF2B	PKD2	SLX4	VHL
BUB1B	DHFR	GNAQ	MEN1	PKHD1	SMAD2	WAS
c11orf30	DICER1	GNAS	MET	PLAG1	SMAD3	WISP3
CBL	DNMT3A	GOLGA5	MGMT	PLK1	SMAD4	WRN
CBLB	DPYD	GOPC	MITF	PMS1	SMAD7	WT1
CCND1	DUSP2	GRIN2A	MLH1	PMS2	SMARCA4	XPA
CCNE1	EGFR	GRM3	MLH3	POLD1	SMARCB1	XPC
CD274(PD-L1)	EML4	GSTM1	MLLT1	POLE	SMO	XRCC1
CD74	EP300	GSTP1	MLLT10	POLH	SOX2	YAP1
CDA	EPAS1	GSTT1	MLLT3	POT1	SPOP	ZNF2
CDC73	EPCAM	HDAC2	MLLT4	POU5F1	SPRY4	ZNF217
CDH1	EPHA2	HGF	MPL	PPP2R1A	SRC	ZNF444
CDK10	EPHA3	HIP1	MRE11A	PRDM1	SRY	ZNF703
CDK12	EPS15	HLA-A	MSH2	PRF1	STAG2	
CDK4	ERBB2(HER2)	HNF1A	MSH3	PRKACA	STAT3	
CDK6	ERBB3	HNF1B	MSH6	PRKAR1A	STK11	
CDK8	ERBB4	HRAS	MTHFR	PRKCI	STMN1	

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