



# PULSSE

(Pulmonary Sangtinel® Systemic Evaluation)

## 晚期肺癌 ctDNA 动态监测

1. 基本信息

第 2 页

2. 肺癌相关基因列表

第 3 页

3. 肺癌相关基因突变总览

第 4 页

4. 肺癌靶向药物相关基因突变

第 5 页

5. 肺癌化疗药物相关基因突变

第 12 页

附表：肺癌相关基因解读

第 14 页

*Precision Care for Better Life.*

病人姓名：励银法

报告日期：2016 年 02 月 22 日

## 1 基本信息

姓名：励银法	出生日期：1945 年 10 月	性别：男
--------	------------------	------

样本组织：血液，血浆，肿瘤组织	样本类型：EDTA 抗凝血，血浆 FFPE 白片（左肺穿刺）
采样日期：2016 年 02 月 03 日（血液，血浆）， 2015 年 12 月 03 日（肿瘤组织）	收样日期：2016 年 02 月 04 日
收款日期：2016 年 02 月 04 日	报告日期：2016 年 02 月 22 日
医院样本号：FFPE 白片 FS15-7549	内部样本号：B16020411046， P16020411047， F16020411048

癌症种类：2015 年 11 月确诊肺鳞癌IV期，淋巴结转移。
家族病史：哥哥 70 岁食道癌；哥哥 55 岁癌种未知。
用药史：2015.12.11，盲吃特罗凯（厄洛替尼），用了五十几天，肿瘤略微增大，基本无明显变化。

## 2. 肺癌相关基因列表

点突变/Point mutations							
AKT1	AKT2	AKT3	ALK	APC	ARAF	ATM	AXL
BIM (BCL2L11)	BRAF	BRCA1	BRCA2	CBL	CCND1 (Cyclin D1)	CCNE1 (Cyclin E1)	CD274 (PD-L1)
CDA	CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN2A	CDKN2B
CEBPA	CHEK1	CHEK2	CTNNB1	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	DDR2
DNMT3A	DPYD	EGFR	ERBB2 (HER2)	ERBB3 (HER3)	ERBB4 (HER4)	ERCC1	ERCC2
FGF19	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FLT1 (VEGFR1)	FLT3	FLT4 (VEGFR3)
GATA6	GNAS	GSTM1	GSTP1	GSTT1	HGF	HRAS	IDH1
IDH2	IGF1R	IGF2	IL7R	JAK1	JAK2	JAK3	JUN
KDR (VEGFR2)	KIT (c-kit)	KRAS	MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MED12	MET	MLH1
KMT2A (MLL)	MPL	MSH2	MSH6	MTHFR	MTOR	MYC	NF1
NF2	NOTCH1	NOTCH2	NPM1	NQO1	NRAS	NTRK1	PDCD1 (PD-1)
PDCD1LG2 (PD-L2)	PDGFRA	PDGFRB	PIK3CA	PTCH1	PTEN	PTPN11	RAF1
RB1	RECQL4	RET	RHOA	RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR
SMAD4	SMARCA4	SMO	SOX2	SRC	STK11 (LKB1)	TERC	TERT
TET2	TGFBR2	TOP1	TOP2A	TP53	TSC1	TSC2	TYMS
UGT1A1	VEGFA	XRCC1					
小片段插入/缺失(Indels)							
EGFR 19 外显子非移码缺失				EGFR 20 外显子非移码插入			
ERBB2 20 外显子非移码插入				MET 14 外显子缺失/跳读			

融合/Fusion

拷贝数变异/ Copy-number variation

\* 肺癌常见驱动突变基因用红色字体标注

\*\* 肺癌融合相关基因覆盖外显子和内含子区域

\*\*\* 其它为肺癌相关重要信号通路节点突变基因

### 3. 肺癌相关基因突变总览

<p><b>肺癌相关基因突变总览: 18</b></p>	<p><u>肺癌靶向药物相关基因突变/多态性列表</u></p> <p>无</p> <p><u>肺癌化疗药物相关基因突变/多态性列表</u></p> <p>ERCC1 基因: N118N 纯合多态性</p> <p>GSTM1 基因: 纯合缺失多态性</p> <p>GSTT1 基因: 纯合缺失多态性</p> <p>NQO1 基因: P187S 杂合多态性</p> <p>TP53 基因: R273H 突变(肿瘤突变)</p> <p>TYMS 基因: 3R/3R 纯合多态性, -6bp/-6bp 纯合缺失多态性</p> <p>UGT1A1 基因: G71R 杂合多态性</p> <p>XRCC1 基因: Q399R 纯合多态性</p> <p><u>肺癌其它相关基因突变/多态性列表</u></p> <p>BRCA2 基因: N372H 杂合多态性</p> <p>CBL 基因: P703fs 缺失移码突变(肿瘤突变)</p> <p>DPYD 基因: I543V 杂合多态性</p> <p>EGFR 基因: R521K 杂合多态性</p> <p>EPCAM 基因: M115T 杂合多态性</p> <p>FGFR4 基因: G388R 杂合多态性</p> <p>MTHFR 基因: A222V 杂合多态性</p> <p>SOX2 基因: 基因扩增约 1.8 倍(肿瘤突变)</p> <p>TP53 基因: P72R 杂合多态性</p>
<p><b>肺癌相关靶向药物: 0</b></p>	<p>无</p>
<p><b>肺癌相关化疗药物: 4</b></p>	<p>长春碱类、紫杉类、吉西他滨、环磷酰胺</p>

注：

杂合多态性：多态基因型为Aa；

纯合多态性：多态基因型为AA，aa。

#### 4. 肺癌靶向药物相关基因突变

本表格涵盖肺癌用药相关位点。

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

病人姓名：励银法

报告日期：2016 年 02 月 22 日

	ERBB2 ( HER2 ) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↓	无突变
	NRAS 基因 2、3 外显子(12、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↓	无突变
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	PTEN 基因缺失/截短 ( 如 R233X )	突变	疗效	可能↓	无突变
	MAP2K1 ( MEK1 ) Q56P 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	MAP2K1 基因 K57N 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	MAP2K1 基因 D67N 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	无扩增
	ROS1 基因融合	融合	疗效	可能↓	无融合
<b>埃克替尼/凯美纳</b> <b>( Icotinib )</b>  非小细胞肺癌 ( 非鳞癌 )	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↓	无融合
	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	BRAF 基因 15 外显子其他突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	BIM(BCL2L11)基因缺失多态性	突变	疗效	可能↓	无突变
	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子其他耐药突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	EGFR 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	突变	疗效	可能↑	无突变
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ERBB2 ( HER2 ) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↓	无突变
	NRAS 基因 2、3 外显子(12、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↓	无突变
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	MAP2K1 ( MEK1 ) Q56P 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	MAP2K1 基因 K57N 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	MAP2K1 基因 D67N 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↓	无扩增
	ROS1 基因融合	融合	疗效	可能↓	无融合
<b>阿法替尼/妥复克</b> <b>( Afatinib )</b>  非小细胞肺癌 ( 非鳞癌 )	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	EGFR 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	突变	疗效	可能↑	无突变
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ERBB2 ( HER2 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	ERBB2 ( HER2 ) 基因 20 外显子非移码插入突变	突变	疗效	可能↑	无突变

病人姓名：励银法

报告日期：2016 年 02 月 22 日

	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓	无突变
<b>Tagrisso</b> <b>(Osimertinib,AZD9291)</b> 非小细胞肺癌	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	EGFR 基因 C797S 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	突变	疗效	可能↑	无突变
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑	无突变
<b>Rociletinib</b> <b>(CO-1686)</b> 非小细胞肺癌临床试验	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	EGFR 基因 20 外显子插入 A763_Y764insFQEA	突变	疗效	可能↑	无突变
	EGFR 基因 20 外显子其他非移码插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	EGFR 基因 18、19、20、21 外显子敏感突变	突变	疗效	可能↑	无突变
<b>AUY922</b> 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↑	无突变
<b>AZD3759</b> 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↑	无突变
<b>ASP8273</b> 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↑	无突变
	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
<b>EGF816</b> 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↑	无突变
	EGFR 基因 T790M 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
<b>尼妥珠单抗/泰欣生</b> <b>(Nimotuzumab)</b> 非小细胞肺癌	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	BRAF 基因 15 外显子其他突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	EGFR 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↓	无突变
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓	无突变
<b>帕尼单抗/维克替比</b> <b>(Panitumumab)</b> 非小细胞肺癌	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	BRAF 基因 15 外显子其他突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	EGFR 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↓	无突变
	PIK3CA 基因 9、20 外显子激活突变	突变	疗效	可能↓	无突变



病人姓名：励银法

报告日期：2016 年 02 月 22 日

帕曲士单抗 (Patritumab,AMG-888) 肺癌临床试验	ERBB3(HER3) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
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↑	无融合
	ALK 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 F1174L 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 F1174C 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 I1171T/S/N 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 S1206Y 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	MET 基因 14 外显子剪切缺失	突变	疗效	可能↑	无突变
	ROS1 基因融合	融合	疗效	可能↑	无融合
	ROS1 基因 G2032R 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	NTRK1 基因融合	融合	疗效	可能↑	无融合
色瑞替尼 ( Ceritinib/LDK378 ) 非小细胞肺癌	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↑	无融合
	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 F1174C 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 I1171T/S/N 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 S1206Y 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
Alectinib	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↑	无融合



病人姓名：励银法

报告日期：2016 年 02 月 22 日

非小细胞肺癌	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 I1171T/S/N 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 F1174C 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 S1206Y 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
AP26113 非小细胞肺癌	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↑	无融合
	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
PF06463922 非小细胞肺癌临床试验	ALK 基因融合	融合	疗效	可能↑	无融合
	ALK 基因 1151T 插入突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 L1152R 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 C1156Y 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 I1171T/S/N 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 F1174C 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 G1202R 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 L1196M 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 S1206Y 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ALK 基因 G1269A 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	ROS1 基因融合	融合	疗效	可能↑	无融合
贝伐单抗/安维汀 ( Bevacizumab )	FLT1 ( VEGFR1 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	KDR ( VEGFR2 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增

病人姓名：励银法

报告日期：2016 年 02 月 22 日

非小细胞肺癌	FLT4 ( VEGFR3 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
小细胞肺癌临床试验	VEGFA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
索拉菲尼/多吉美 ( Sorafenib )	KIT(c-Kit)基因 9、13、14、17 外显子突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT1 ( VEGFR1 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	KDR ( VEGFR2 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT4 ( VEGFR3 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	RET 基因融合	融合	疗效	可能↑	无融合
	RET 基因 C634R/T/W、M918T 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	VEGFA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
帕唑帕尼/福退癌 ( Pazopanib )	KIT ( c-Kit ) 基因 9、13、14 外显子突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	KIT ( c-Kit ) 基因 11 外显子突变	突变	疗效	可能↓	无突变
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT1 ( VEGFR1 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	KDR ( VEGFR2 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT4 ( VEGFR3 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	VEGFA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
尼达尼布 (Nintedanib,BIBF 1120)	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT1 ( VEGFR1 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	KDR ( VEGFR2 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT4 ( VEGFR3 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FGFR1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FGFR2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FGFR3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
西地尼布 (Cediranib, AZD2171)	KIT ( c-Kit ) 基因 9、13、14 外显子突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	PDGFRB 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	PDGFRA 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FLT1 ( VEGFR1 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	KDR ( VEGFR2 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增

病人姓名：励银法

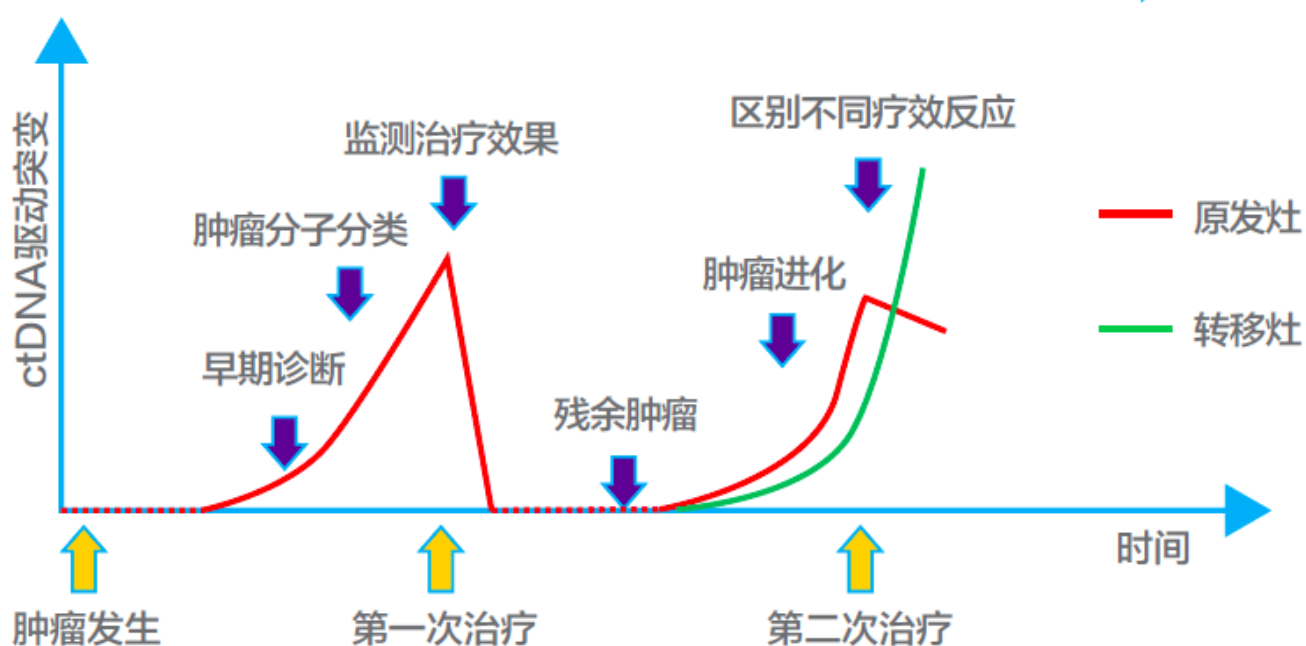
报告日期：2016 年 02 月 22 日

	FLT4 ( VEGFR3 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
<b>帕纳替尼</b> ( Ponatinib ) 非小细胞肺癌临床试验	FGFR1 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FGFR2 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FGFR3 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	FGFR4 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
<b>阿帕替尼</b> (Apatinib) 非小细胞肺癌临床试验	KDR ( VEGFR2 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
<b>雷莫卢单抗</b> ( Ramucirumab ) 非小细胞肺癌	KDR ( VEGFR2 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
<b>Foretinib</b> 肺癌临床试验	MET 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
	KDR ( VEGFR2 ) 基因扩增	扩增	疗效	可能↑	无扩增
<b>司美替尼</b> ( Selumetinib , AZD6244 ) 非小细胞肺癌临床试验	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↑	无突变
	MAP2K1 ( MEK1 ) 基因 K57N 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	NRAS 基因 2、3 外显子 (12、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↑	无突变
<b>PD 0325901</b> 非小细胞肺癌临床试验	MAP2K1(MEK1)基因激活突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	MAP2K2(MEK2)基因激活突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	BRAF 基因 V600E 突变	突变	疗效	可能↑	无突变
	KRAS 基因 2、3、4 外显子(12、13、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↑	无突变
	NRAS 基因 2、3 外显子 (12、61 密码子突变)	突变	疗效	可能↑	无突变

## 5. 肺癌化疗药物相关基因突变

化疗药物	基因突变	预测
<b>铂类</b> (顺铂、卡铂、奥沙利铂等) 非小细胞肺癌 小细胞肺癌	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
	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
	未检测到XRCC1 Q399R纯合突变	不影响疗效
	TP53基因失活/缺失突变	疗效可能较 TP53 野生型差
<b>伊立替康</b> 非小细胞肺癌 小细胞肺癌	未检测到TOP1基因扩增/突变	不影响疗效
	UGT1A1*6多态性突变	毒副作用可能增加
	未检测到UGT1A1*28多态性突变	不增加毒副作用
<b>长春碱类</b> 非小细胞肺癌 小细胞肺癌	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
<b>依托泊苷</b> 非小细胞肺癌 小细胞肺癌	未检测到TOP2A基因扩增	不影响疗效
	UGT1A1*6多态性突变	毒副作用可能增加
	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
<b>紫杉类</b> 非小细胞肺癌 小细胞肺癌	未检测到BRCA1基因扩增	不影响疗效
<b>吉西他滨</b> 非小细胞肺癌 小细胞肺癌	未检测到CDA基因多态性突变	不增加毒副作用
<b>丝裂霉素</b> 非小细胞肺癌	未检测到NQO1基因C465T多态性	不影响疗效
	NQO1基因C609T多态性	疗效可能较 NQO1 野生型差
<b>环磷酰胺</b> 非小细胞肺癌	未检测到CYP2C19*2基因纯合多态性	不影响疗效
<b>培美曲塞</b> 非小细胞肺癌(非鳞癌)	TYMS 3R/3R多态性突变	疗效可能较 TYMS 2R 型差
	TYMS -6bp/-6bp多态性突变	疗效可能较 TYMS 野生型好
<b>拓扑替康</b> 小细胞肺癌	未检测到TOP1(TOPO I)基因扩增	不影响疗效

## 分阶段多次动态监测肿瘤进展，及时调整治疗方案



ctDNA 检测在肿瘤各个阶段都有重要意义：

- 初诊时肿瘤组织结合 ctDNA 进行驱动基因发现、用药指导。
- 用药过程中进行 ctDNA 检测，协助评估用药效果，密切监测耐药亚克隆出现，耐药后进行耐药机理发现和后续用药指导。

附表：肺癌相关基因解读

突变基因	生物学特点与功能	常见突变与肿瘤
<b>AKT1 基因</b>	AKT1基因（亦称为AKT）编码一种丝苏氨酸特异性蛋白激酶，通过其丝苏氨酸激酶活性介导PI3K信号传导途径，上游信号途径为EGFR信号途径，参与细胞活力和增殖的控制，抑制细胞凋亡和促进细胞周期进展。AKT1激酶主要磷酸化位点为T308（PDK1磷酸化位点）和S473（mTOR和DNA-PK磷酸化位点）。	AKT1参与的PI3K-AKT信号途径的组成型激活发生于乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、胃肠道间质瘤等多种癌症中，其过度激活由AKT1基因扩增或激活突变引起。AKT1基因E71K突变激活其激酶活性，刺激下游信号传导，引发肿瘤细胞的转化，与乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌等发生相关；该突变也出现在肺鳞癌和前列腺癌中。胃癌、肺癌、乳腺癌等多种癌症中曾报道AKT1基因的扩增和杂合缺失。
<b>AKT2 基因</b>	AKT2基因为假定癌基因，编码蛋白产物属于一种含有类SH2结构域的AKT丝苏氨酸蛋白激酶亚家族。AKT2蛋白可以介导多种已知蛋白的磷酸化，参与调控细胞生存、胰岛素信号传导，血管生成和肿瘤发生；在介导胰岛素下游信号传导过程中有重要作用，可能与抗胰岛素糖尿病综合症相关。	AKT2基因主要磷酸化位点为T309（PDK1磷酸化位点）和S474（mTOR和DNA-PK磷酸化位点）；AKT2扩增引起AKT2激酶过表达可见于卵巢腺癌、原发性卵巢肿瘤以及高分化卵巢腺癌中。AKT2基因扩增和蛋白过表达可见于10-20%的原发性胰腺癌。AKT2基因扩增与卵巢癌细胞对紫杉醇的耐药性相关。
<b>AKT3 基因</b>	AKT3基因编码AKT3激酶，属于AKT丝苏氨酸蛋白激酶家族成员，能够响应胰岛素和生长因子，调控细胞信号传导，参与多种生物学过程，如细胞增殖、分化，凋亡，肿瘤发生，以及葡萄糖代谢。	AKT3受血小板源生长因子（PDGF）、胰岛素和胰岛素类生长因子1（IGF1）的刺激；其主要磷酸化位点为T305（PDK1磷酸化位点）和S472（mTOR和DNA-PK磷酸化位点）。在大脑中高度表达，可促进43%-60%的非遗传性黑色素瘤的肿瘤细胞的存活和发育。乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、肝细胞癌和前列腺癌中，AKT3基因扩增导致AKT3激酶过表达，诱导细胞增殖和生存，诱发肿瘤形成与发展。
<b>ALK 基因</b>	ALK基因编码产物为间变性淋巴瘤激酶，为酪氨酸激酶受体家族(RTKs)成员，通过磷酸化信号转导作用将细胞表面的信号传递到胞内，参与多种重要细胞程序如细胞生长和分裂(增殖)或成熟(分化)。	ALK基因异常主要包括ALK基因异位重组、ALK基因突变和扩增等，与多种人类肿瘤的形成相关。ALK基因重排在非小细胞肺癌的发生约占非小细胞肺癌的3%-5%。尽管ALK阳性肺癌患者的使用克唑替尼获益明显，但患者往往在1-2年内出现对克唑替尼耐药。耐药机制包括ALK耐药突变，L1196M，G1269A等；临床数据表明，ALK基因重排阳性还与EGFR-TKIs耐药相关。美国FDA要求在非小细胞肺癌患者使用克唑替尼前进行ALK基因重排检测。
<b>APC 基因</b>	APC基因为抑癌基因，编码一种酪氨酸激酶，属于胰岛素受体超家族，调节细胞生长和自身稳定。APC蛋白在细胞生长过程中有重要作用，它将决定细胞能否发展成为肿瘤细胞；亦能够保证在细胞分裂过程中染色体	APC基因大约95%的突变导致下游提前编码终止密码子，使APC蛋白发生截短改变，削弱了APC蛋白抑制细胞增殖的功能；APC截短蛋白可以结合于野生型APC蛋白，并对野生型蛋白具有显性负效应，使之失活而导致肿瘤发生。在80%的散发性结直肠肿瘤可发生双等位基



	数目的稳定性。通过与其他蛋白的互作，APC蛋白参与细胞的附着与信号传导过程，在细胞-基质及细胞-细胞间黏附中发挥重要作用，影响细胞的侵袭和浸润。	因的突变。APC蛋白的缺损会导致遗传性腺瘤状息肉（FAP）、加德纳综合征、Turcot's综合征等疾病，导致恶性肿瘤结肠直肠癌、胃癌、胰腺癌、肝胆癌、硬纤维瘤、骨瘤、脑瘤等的发生。
<b>ARAF 基因</b>	ARAF基因为v-raf 鼠科肉瘤3611病毒癌基因同源物，参与蛋白氨基酸磷酸化和细胞内信号转导级联传导，在三阴性乳腺癌中过表达。	在MOLT-4白血病细胞中发现ARAF基因替换突变（A451T），导致ARAF激酶域插入活性片段。已有资料显示，ARAF在人类的癌组织中很少发生突变。小叶癌中ARAF突变增加了mRNA水平。
<b>ATM 基因</b>	ATM基因参与受损DNA修复，它的缺失将使受损的DNA无法得以正确修复，进而导致细胞复制异常，最终生成癌细胞。它是共济失调毛细血管扩张症（AT）的致病基因。遗传了受损的ATM基因的妇女患乳癌的几率是正常女性的两倍。	ATM基因突变位点可见于整个ATM基因，无突变热点。约有270余种突变被发现，其中大多数突变是缺失突变或剪切突变（43%），导致产生失活的截短ATM蛋白。乳腺癌中发现位于其PI3激酶结构域和亮氨酸拉链结构域中的种系突变，某些体细胞错义突变可见于T淋巴细胞白血病患者。研究证实乳腺癌家系患者携带有ATM错义突变的等位基因。
<b>AXL 基因</b>	AXL基因广泛表达于人体正常组织，在多种肿瘤组织中也检测到AXL异常表达，并与肿瘤细胞恶性程度、转移性和不良预后相关。	AXL在肿瘤中的过表达会导致抑制肿瘤细胞凋亡、参与肿瘤血管形成、提高肿瘤细胞的侵袭性、提高肿瘤细胞对抗癌药的耐药性，如AXL过表达可导致对拉帕替尼药物敏感的乳腺癌细胞产生HER2基因靶向药物的抗药性。
<b>BIM 基因</b>	BIM基因(又称为BCL2L11基因)编码产物属于BCL-2蛋白家族成员，是活性最强的促凋亡蛋白之一。Bcl-2家族成员可形成同源或异源二聚体参与调节和促进细胞凋亡活动，均含有bcl-2同源结构域3(BH3)，某些成员BCL-2，BCL-XL和MCL1是抗凋亡，而另一些促凋亡作用。BCL2L11基因可与BCL-2蛋白家族其他成员相互作用，行使凋亡激活子的功能。	该基因可被神经细胞因子NGF和FKHR-L1(the forkhead transcription factor FKHR-L1)诱导激活，在神经元和淋巴细胞凋亡过程中有一定作用。与BCL2L11相关的疾病包括血液癌症，和伯基特淋巴瘤(burkitt's lymphoma)。东亚人群中BIM基因的2号内含子存在缺失多态性，导致这一人群表达是缺失促凋亡活性的BIM亚型(BH3缺失)，引起凋亡受阻，从而引起对EGFR TKI原发性耐药或削弱TKI的临床疗效。
<b>BRAF 基因</b>	BRAF基因编码MAPK通路中的丝苏氨酸蛋白激酶，该酶将信号从KRAS转导至MEK1或MEK2，从而参与调控细胞内多种生物学事件。BRAF基因突变在多种恶性肿瘤细胞中都有报道。KRAS和BRAF基因突变检测已被美国癌症综合网络（NCCN）列为《直肠癌临床治疗指南》临床用药必检项目。	受到外源性BRAF V600E突变影响的CRC细胞，对于西妥昔单抗和帕尼单抗这两种药物的敏感性明显降低。KRAS基因无突变、BRAF基因突变的转移性结肠癌患者对西妥昔单抗或帕尼单抗治疗无反应，因此如果KRAS基因无突变时，必须排除BRAF基因突变。因此检测肿瘤患者BRAF基因突变情况可用于指导EGFR-TKI的靶向用药。除结肠直肠癌外，BRAF在恶性黑色素瘤、甲状腺癌、肺癌等均存在不同比例的突变。
<b>BRCA1 基因</b>	BRCA1基因突变引起的乳腺癌只侵袭女性，且连带引发卵巢癌。BRCA1是重要的抑癌基因，它编码的BRCA1蛋白在DNA损伤修复、基因转录调节、中心体复制、细胞周期	家族遗传性乳腺癌、散发性乳腺癌肿瘤均可见BRCA1基因各种类型的突变，在低危人群和普通人群妇女中血液中也发现5%至25%的BRCA1基因突变率。在美国生活的中国家族遗传性乳腺癌也有80%以上的BRCA1突



	调控和细胞凋亡等过程中起重要作用。	变率。BRCA1突变热点区域为外显子2、11、20。临床研究表明：铂类药物的疗效与肿瘤组织中BRCA1基因mRNA表达水平密切相关，BRCA1基因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表现耐药。抗微管药物疗效与肿瘤组织中BRCA1基因mRNA表达水平密切相关。
<b>BRCA2 基因</b>	BRCA2基因是具有遗传倾向的乳腺癌和卵巢癌的易感基因，参与双链DNA同源重组修复途径，在维持基因组稳定性和DNA损伤修复方面起着重要作用。BRCA2在乳腺和甲状腺组织中高表达，在肺、卵巢和脾脏组织中表达水平低下。	作为一种抑癌基因，肿瘤携带的BRCA2基因体细胞突变通常显示为杂合性缺失（LOH）突变。在家族性乳腺癌中，BRCA2基因在生殖细胞中已经发生了一次突变（种系突变），当乳腺组织再次发生突变时，可形成杂合性缺失，导致癌症的发生。BRCA2种系突变还可以侵袭男性，大大提高了男性乳腺癌的发生风险，约为6%。BRCA2种系基因突变还能增加其他肿瘤的易感性，包括胃癌、胆管癌、结肠癌、恶性黑色素瘤、骨癌，尤其是前列腺癌和胰腺癌风险较高。
<b>CBL 基因</b>	CBL是一种E3泛素连接酶，调节酪氨酸激酶受体（RTK）活性，参与细胞内信号转导的负向调控，其过表达可抑制EGFR、PDGFRA、PDGFRB等细胞生长因子受体引起的细胞增殖，以及促进该类受体泛素化降解；在健康组织和肿瘤组织中均有表达，尤其在造血组织中表达最高。CBL突变后可成为癌蛋白，肿瘤细胞则表现为与增殖有关的分子（如受体型蛋白酪氨酸激酶，RTK）因发生突变或其它遗传学改变，导致肿瘤细胞增殖。	CBL基因5末端含有FRA11B脆性断裂位点，该位点发生断裂del(11)(q23qter)是遗传性雅各布森综合症的致病因素之一；CCG三核苷酸突变可引起散发性胃肠道肿瘤的发生；以及编码区ATG三聚核苷酸的插入。非小细胞肺癌患者外周血检测中CBL基因突变率达到20%，但不同临床分期期间突变率不同。突变类型包括除插入突变和复合突变所有突变，错义突变是CBL突变常见类型，约占突变的72.94%，约有9.24%的突变尚不清楚。不存在基因融合。
<b>CCND1 基因</b>	CCND1基因又称为BCL1基因，编码细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)，可与CDK4、CDK6组成复合物，调控CDK激酶活性，参与细胞周期G1期进展和G1-S期转化。	CCND1基因突变，基因扩增和过表达可改变细胞周期进展，存在与多种肿瘤中，参与肿瘤的发生。染色体易位t(11;14)(q13;q32)引起的CCND1（BCL1）与免疫球蛋白基因（IgH）发生易位融合，可引起B淋巴细胞恶性肿瘤、尤其是涛细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤的发生。
<b>CCNE1 基因</b>	CCNE1蛋白属于高度保守的细胞周期蛋白家族，促进细胞周期G1-S期的转化，在S期降解；参与核蛋白NPAT的磷酸化，在缺乏RB蛋白存在的情况下，促进细胞周期进展。	CCNE1基因过表达可引起染色体的不稳定性，导致肿瘤的发生，可见于多种肿瘤中。胃癌中，CCNE1基因及其替换剪接异构体（CCNE1 type II、CCNE1 type III）的表达上调与胃癌的发生、发展密切相关，提示CCNE1的检测可能为胃癌的诊断标志，对于CCNE1的表达水平的检测可为预后预测提供参考依据。
<b>CD274 基因</b>	CD274基因又称PDL1、B7 H1。PD1和PD L1相互作用后，引起T细胞停滞于G0与G期之间，不增加T细胞死亡率，研究表明，PD 1-PD L1信号途径在T细胞调节与保持耐受	CD274和CD273过度表达，导致T细胞失活，发生免疫逃逸，是肿瘤微环境改变导致恶性淋巴瘤的一个新的分子遗传学机制。正常人宫颈组织上皮不表达PD L1，子宫颈癌细胞表达PD L1的阳性率为70%，宫颈癌细胞

	性方面起重要作用。PD-L1在非淋巴组织的表达，说明 PD L1可以调节外周组织中自身反应性淋巴细胞。在氨基酸水平上，人和鼠PD-L1的同源性为69%，而且在癌组织上广泛表达，如肺癌、肝癌、乳腺癌、鳞状细胞癌及卵巢癌组织上均有表达，许多癌组织经过诱导后也可使 PD L1的表达上调，但是正常组织在许多情况下经诱导后才表达PD L1。	PD L1的表达与癌细胞浸润深度明显相关。
<b>CDA 基因</b>	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，该多态性与吉西他滨治疗的敏感性相关。
<b>CDH1 基因</b>	CDH1基因编码钙粘连素1，该基因突变与遗传性弥漫型胃癌（HDGC）、乳腺癌、结直肠癌、甲状腺癌、黑色素瘤和卵巢癌的发生相关。CDH1基因功能的丧失被认为和肿瘤的增殖、侵袭性和转移有关。	CDH1基因种系突变与遗传性弥漫型胃癌的发生相关，其中80%以上突变为失活突变。CDH1基因体细胞突变还见于散发性弥漫型胃癌，突变多为错义突变（外显子8、9）或外显子跳读。CDH1异常甲基化和E-cad表达的减弱和缺失可能是肺癌发生和发展过程中的重要因素，与淋巴结转移相关，可对术后患者定期检测CDH1基因启动子甲基化情况进行预后判断。
<b>CDK12 基因</b>	CDK12基因又称CRK7，具有RAN聚合酶II催化末端结构域激酶活性和蛋白激酶活性，可调控转录、RNA选择性剪切、维持基因组稳定度的过程。CDK12是卵巢癌的可能致病基因之一。	CDK12细胞周期依赖性激酶复合体的缺失可导致多种重要的多外显子基因的表达下调，如BRCA1、ATR、FANCI和FANCD1等，是卵巢癌的可能致病基因之一，常见突变有p.Y901C、p.A1174G等。染色体17q12区域缺失可引起CDK12基因与ERBB2基因发生截短融合，能够导致胃癌的发生。乳腺癌中CDK12常与ERBB2共同过表达。
<b>CDK4 基因</b>	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。	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。
<b>CDK6 基因</b>	CDK6基因编码细胞周期蛋白依赖性激酶6，在细胞分化、有丝分裂中起促进作用。在多种肿瘤中，均存在异常表达，且与部分肿瘤的分期、转移及预后相关。	CyclinD1和CDK6的异常高表达可能在胃癌的发生、发展过程中发挥重要作用，CDK6是患者预后的独立影响因素。胃癌组织中CDK6的异常表达可能在胃癌的发生中起重要作用，可能作为早期诊断的标志物。结直肠癌组织中CDK6蛋白表达水平明显高于正常肠粘膜为正常肠粘膜的3.21 倍。

<p><b>CDK8 基因</b></p>	<p>CDK8基因编码一种细胞周期依赖性激酶，属于CDK家族激酶，因能通过抑制RNA-pol II来抑制基因的转录而主要被定性为转录抑制物，是一种有效的癌蛋白而促使包括大肠癌在内的多种恶性肿瘤的发生、发展。CDK8的表达具有特异性，其在肿瘤组织中相对高表达，并且CDK8的表达与β-catenin的表达具有相关性。</p>	<p>研究证实CDK8在结肠癌和黑色素瘤等癌症类型中起到重要作用，CDK8基因表达与乳腺癌和卵巢癌患者的未复发存活持续时间有着密切联系，如CDK8表达水平低于中间值的乳腺癌患者比高于中间值患者的无病（无复发）生存期长将近7年。CDK8在侵袭性黑色素瘤、大肠癌、胃癌、食管癌中高度表达。CDK8的过表达能正向促进β-catenin（β-连环蛋白）的表达，并通过调控WNT-β-catenin通路，在肿瘤的发生发展过程中起着关键作用。结肠癌患者肿瘤组织及癌旁组织中CDK8-cDNA存在大量突变，CDK8很可能是通过自身突变及表达量的变化影响β-连环蛋白表达而致癌的。</p>
<p><b>CDKN2A 基因</b></p>	<p>CDKN2A为抑癌基因，编码p16蛋白，即两种周期抑制蛋白p16INK4a和p14ARF，进而通过p16INK4a-CDK4（和CDK6）-pRb途径和p14ARF-mdm2-p53途径发挥细胞周期调控作用。CDKN2A是皮肤恶性黑色素瘤（CMM）的易感基因。CDKN2A的在黑色素瘤家族中突变率平均为20%，但随家族选择标准不同而在5%至50%之间波动，最常见的G101W突变已在三十多个家族和多个偶发性多发黑色素瘤病例中有报道。</p>	<p>CDKN2A基因甲基化水平的升高在肝细胞癌变过程中可能具有重要作用，其甲基化水平的升高可作为一种鉴别癌与非癌组织的分子标志物。在高达98%的人类胰腺肿瘤中可发现p16INK4a抑癌基因的失活。p16INK4a基因的失活和胃癌有较高的相关性。p16INK4a基因在宫颈癌中主要的失活形式是启动子甲基化，缺失率和突变率相对较低，但失活率随着病情的恶化而增加。p16 E2和p15 E2的HD以及二者共同缺失与喉癌发生相关。p16INK4a启动子高甲基化及其蛋白表达缺如与平滑肌肉瘤不良预后密切相关。</p>
<p><b>CDKN2B 基因</b></p>	<p>CDKN2B为抑癌基因，编码p15蛋白，即p15INK4B蛋白，可以抑制CDK4或CDK6的活性，引起细胞的G1期阻滞。</p>	<p>CDKN2B在鼻咽癌组织中呈低表达，它与鼻咽癌病期进展和颈部淋巴结转移有一定关系，在鼻咽癌发生发展中可能起一定作用，CDKN2B可作为反映鼻咽癌生物学行为和估计患者预后的客观指标。p15基因表达水平与肺癌组织恶性程度有关，肺癌组织恶性程度越高，p15基因表达水平越低，肺癌组织恶性程度越低，p15基因表达水平越高。CDKN2B基因rs10811661与2型糖尿病发病成显著相关，每增加一个危险等位基因T，发生糖尿病的危险增加54%。</p>
<p><b>CEBPA 基因</b></p>	<p>CEBPA基因是一个不含有内含子的基因，编码一种bZIP转录因子，可识别CCAAT结构，特异性结合于基因的启动子和增强子，调控基因转录。CEBPA基因突变在新修订的分类标准中已成为急性髓系白血病（AML）重要的预后参考指标，可能成为新的治疗靶点。伴有CEBPA基因突变的正常核型AML已经作为WHO AML分型标准中的独立类型。CEBPA基因突变还可见于骨髓增生异常综合症（MDS）、肺部肿瘤和前列腺肿瘤中，在慢性髓细胞白血病、肺癌、乳腺癌和</p>	<p>CEBPA基因突变是正常核型AML最常见的突变类型之一，约5%-14%的AML患者存在CEBPA基因突变，主要为FAB分型中的M1、M2和部分M4型。CEBPA基因突变主要有两种类型，第一种是N-端的移码突变，导致正常p42蛋白翻译提前终止，从另一个起始密码子开始翻译的截短的p30蛋白合成增多；第二种是C-端发生的碱基替换、缺失、插入及重复突变，导致bZIP结构异常，产物p42及p30的DNA结合功能及与其它蛋白的相互作用能力均受到破坏。存在CEBPA双等位基因突变的患者比CEBPA野生型的患者获得更高的完全缓解（CR）率、无病生存（DFS）率和总生存（OS）率，</p>

	肝癌中存在 CEBPA 基因表达下调。	但具有CEBPA单等位基因突变的患者预后则比CEBPA为野生型的患者差，即CEBPA双等位基因突变可能作为独立的预后良好的指标。
<b>CHEK1 基因</b>	CHK1基因具有两面性，既能抑制肿瘤生长基因，又能为肿瘤提供所需的成长养分。当癌细胞没有大规模生成时Chk1基因是起到抑制作用的，但如果当癌细胞大规模复制增长时，它就开始转向癌细胞，为癌细胞提供必要的养分。Chk1在肿瘤细胞凋亡中有重要调节作用，可作为肿瘤增敏治疗的有效靶点。	肿瘤细胞中CHK1基因突变频率较低。Chk1在宫颈癌组织中阳性率为76.7%，在慢性宫颈炎患者中的阳性率为30.0%，可作为宫颈癌治疗靶点。Chk1在人脑胶质瘤中表达上调，且Chk1表达与肿瘤恶性程度有关，可作为判别胶质瘤病理级别的辅助指标。在胃癌不同阶段形成过程中，CHK1的表达呈逐渐递增趋势，同时与浸润深度、分化程度、淋巴结转移明显相关。CHK1在三阴性乳腺癌（TNBC），舌鳞状细胞癌中过表达，CHK1和RAD51阳性表达者预后不良。Chk1蛋白在原发性肝癌组织中表达阳性率为73.2%，Chk1在原发性肝癌中高表达可能与原发性肝癌的发生、发展有关。Chk1基因表达量增加提高了肿瘤的耐药性。抑制CHK1蛋白表达，可以增加对药物和放射线的敏感性。
<b>CHEK2 基因</b>	CHEK2 基因是一种抑癌基因，编码产物（Chk2）在DNA损伤响应，尤其是双链损伤响应过程中有重要作用，参与细胞分裂、增殖调控；DNA发生损伤后，CHEK2蛋白可通过ATM和ATR对其T68的磷酸化激活，通过磷酸化Ser20活化p53蛋白，阻滞细胞周期进展及开启细胞凋亡程序，并可在不依赖p53的条件下启动细胞凋亡（如通过PML）。CHEK2蛋白同时可参与BRCA1的调控（磷酸化位点为S988），是家族性乳腺癌、结直肠癌、Li-Fraumeni综合征(家族性肉瘤)、骨肉瘤等肿瘤易感基因。	家族遗传性乳腺癌成员中常见CHEK2基因1100delC种系突变，另外患癌家族中可少见其FHA和激酶结构域内的小缺失突变、无义突变及错义突变等种系突变，如R145W、I157T等。肿瘤细胞中CHEK2基因突变频率较低，CHEK2蛋白表达与放化疗抗拒有关。CHEK2在前列腺癌细胞中异常表达，主要在放射线等引起DNA损伤或复制阻滞发生后磷酸化激活而发挥细胞周期检测点功能。
<b>CTNNB1 基因</b>	CTNNB1 基因 编码 $\beta$ -catenin( $\beta$ -连环蛋白)，介导细胞间的粘附；作为Wnt信号途径下游信号分子参与基因转录调控。	CTNNB1基因的突变被发现出现在多种癌症中，包括原发性肝癌、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌和胶质母细胞瘤等。结肠癌细胞株CTNNB1的序列分析中发现，TCT116细胞株中存在Ser45密码子的缺失，而SW48细胞株则存在S33Y点突变。
<b>CYP2C19 基因</b>	CYP2C19-2 基因编码细胞色素 P4502C19 酶，是细胞色素 P450 酶系（CYP-P450）成员。	细胞色素氧化酶 P450 2C19(CYP2C19) 多态性会改变CYP2C19的活性，导致其对环磷酰胺类药物代谢能力的发生改变。CYP2C19-2为 CYP2C19的慢代谢基因型，由其E5第681位碱基发生变异（681G>A）形成的一个异常剪切位点，编码产物失去催化活性，导致环磷酰胺、异环磷酰胺毒副作用增强。
<b>CYP2D6 基因</b>	由细胞色素P450酶系（CYP450）催化的药	药物基因组学研究表明，CYP2D6基因的遗传变异可影



	<p>物生物转化在药物代谢中起重要的作用。现已确定的细胞色素P450家族含40多个亚族，其中CYP2D6编码的蛋白是最具有多态性的酶。</p>	<p>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>
<b>CYP3A4 基因</b>	<p>细胞色素450（CYP450）是一组含有亚铁血红素的酶蛋白，又称混合功能氧化酶或单加氧酶，是肝脏中主要的药物代谢I相酶。CYP3A4是CYP450中重要的药物代谢酶。</p>	<p>CYP3A4-4是CYP3A4非同义突变（I118V）的亚家族基因型。I118V是一个功能性突变（1.5%），导致CYP3A4酶活的降低，可造成对多种药物生物利用率和清除率发生改变，尤其是治疗指较窄的抗肿瘤化疗药，如乳腺癌化疗药物紫杉醇。</p>
<b>DDR2 基因</b>	<p>DDR2基因编码产物为一种含有网柄菌凝素结构域的酪氨酸激酶受体（RTK），通过磷酸化信号转导参与调控细胞生长、分化和代谢。</p>	<p>3%的肺鳞状细胞癌和细胞系中发现了DDR2基因的突变，肺癌中DDR2突变率为4%。错义突变c.350T&gt;C(p.M117T)、c.2039G&gt;T(p.R680L)分别位于DDR2基因的盘状结构区和激酶区，可导致其功能紊乱，促进肿瘤细胞的生长。</p>
<b>DNMT3A 基因</b>	<p>DNMT3A基因编码一种甲基转移酶，特异性甲基化DNA结构中CpG岛，影响翻译过程。</p>	<p>DNMT3A基因在急性髓细胞样白血病病例中的突变率达到22.1%，其中R882是一个关键错义突变位点。另外常见的还有错义突变c.2645G&gt;A、c.2644C&gt;T、c.2644C&gt;A。</p>
<b>DPYD 基因</b>	<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&gt;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>
<b>EGFR 基因</b>	<p>EGFR（表皮生长因子受体）是原癌基因c-erbB1的表达产物，是表皮生长因子受体（HER）家族成员之一，普遍表达于人体的表皮细胞和基质细胞，在膜信息转换中起重要作用，并在多种人类恶性肿瘤中高表达。其所介导的信号转导效应具有多向性，包括增殖、迁移、细胞分化和内环境的稳定等，并与细胞的再生和恶性肿瘤的发生、发展密切相关。</p>	<p>EGFR基因的突变和扩增所导致的EGFR蛋白激酶功能异常或其相关信号通路中关键因子的活性或细胞定位异常。美国国家癌症综合网络（NCCN）癌症治疗指南中明确指出EGFR突变，尤其是外显子19的缺失突变和外显子21的L858R突变，可导致EGFR通路过度激活，与肿瘤对酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼（易瑞沙）治疗敏感性有重要关系。因此EGFR的基因突变检测对于指导这些患者选择能否选用TKIs治疗具有重要意义。EGFR T790M突变会导致病人对常见EGFR抑制剂特罗凯（厄洛替尼）和易瑞沙（吉非替尼）产生耐药性。EGFR基因扩增或过表达可受益于EGFR单抗类药物。</p>
<b>ERBB2 基因</b>	<p>ERBB2（又名HER2，p185）是具有受体酪氨酸激酶（RTKs）活性的跨膜糖蛋白，属于表皮生长因子受体（EGFR）家族，又称</p>	<p>ERBB2癌基因的激活机制为扩增、过量表达及点突变，ERBB2基因体细胞突变多发生在其激酶结构域中。ERBB2基因插入突变几乎全发生在肺癌中，另外常见突</p>

	<p>表皮生长因子受体2（HER2）。当ERBB2基因扩增和蛋白过表达时，可不需配体激活，直接诱导 ERBB2形成同二聚体或异二聚体，活化受体酪氨酸激酶，激活下游信号通路，促进肿瘤细胞的增殖和侵袭转移。由于ERBB2表达于肿瘤细胞的表面，而在成人正常组织中不表达或者仅有极低表达，使之成为一个良好的药物靶点，是乳腺癌中常用的基因标志物之一。</p>	<p>变包括 c.929C&gt;T，c.2329G&gt;T；点突变包括 c.2326G&gt;A，c.2570A&gt;G等。ERBB2基因过表达与膀胱癌、乳腺癌、肺癌、子宫颈鳞状细胞癌、儿童成神经管细胞瘤、结肠直肠癌、胆管癌、骨肉瘤、胰腺癌、前列腺癌、唾液腺瘤、卵巢癌等多种肿瘤的发生发展及预后相关。另外一些恶性血液病如急性淋巴细胞白血病（ALL）中检测到ERBB2的表达。ERBB2基因mRNA表达水平与临床靶向药物曲妥珠单抗或拉帕替尼疗效正相关。</p>
<b>ERBB3 基因</b>	<p>ERBB3（又名HER3）是重要的癌基因，其编码的ERBB3蛋白是表皮生长因子受体家族的重要成员，属跨膜酪氨酸激酶受体，含有神经调节蛋白结合结构域而不含激酶结构域。ERBB3 蛋白常与ERBB2蛋白形成异源二聚体而激活Akt、P13K及IL6等下游信号蛋白发挥细胞增殖或分化信号转导作用。</p>	<p>癌症中很少检测到ERBB3基因的突变，已报道的两例突变包括直肠粘液腺癌中检测到的ERBB3 第21外显子区域2537G&gt;T(Ser846Ile) 错义突变，和浸润性乳腺导管癌中21外显子沉默突变 2484T&gt;C(His828His)。在乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌等癌症组织中过表达。</p>
<b>ERBB4 基因</b>	<p>ERBB4基因，又称HER4基因，是编码第四个表皮生长因子受体（EGFR）的癌基因，该基因在正常的人体组织中有不同的表达，与配体结合后，通过自身磷酸化参与细胞的信号传递，最终调节细胞的生长及分裂，在多种肿瘤的发生发展中起作用。</p>	<p>对多种肿瘤组织进行ERBB4蛋白表达的研究发现，在55%的肿瘤中ERBB4蛋白的表达低于正常，只有11%的肿瘤中有ERBB4的过度表达。ERBB4基因表达的产物HER4蛋白则有可能成为肿瘤免疫治疗的靶体。黏膜黑色素瘤4例ERBB4基因突变分别为C803G、IB641、E872K和IB64L，肢端黑色素瘤中2例ERBB4基因突变均位于第21外显子。ERBB4突变的细胞对酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼敏感。</p>
<b>ERCC1 基因</b>	<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。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>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效和生存期呈负相关。NSCLC存在ERCC1的表达，肺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>
<b>ERCC2 基因</b>	<p>ERCC2基因又称为XPD，是一种DNA修复基因，其蛋白质产物是ATP依赖的5-3解旋酶，是转录因子TFIIH的亚单位，为RNA聚合酶II介导的转录过程和核苷酸切除修复（NER）所必需的酶。研究显示，NER途径中ERCC2基因SNP（单核苷酸多态性）可能通过改变DNA修复能力，影响肺、食管、乳腺等多个部位肿瘤的发病风险。ERCC2可通过不同的化疗分子生物学机制导致恶性胶</p>	<p>ERCC2基因种系突变与D型着色性干皮病和毛发硫营养不良综合症相关。ERCC2基因单核苷酸多态性D312N和K751Q作为肺癌发病的低危因素与肺癌易感性相关，尤其312N/N、751Q/Q和751Q/K基因型携带者肺癌发病风险增加，这种相关性在不吸烟人群中显著。K751不同基因型结直肠癌患者之间相比较，K/K患者对奥沙利铂化疗后的疾病控制了和无进展生存期高于K/Q和Q/Q患者。人脑胶质瘤常见染色体19q13.2-13.4（ERCC2所在区域）的杂合性丢失或异常。DNA修复</p>

	质瘤细胞对不同的化疗药物产生耐药。	基因ERCC1及ERCC2的高表达与顺铂和奥沙利铂等铂类药物以及氟尿嘧啶和紫杉醇等抗肿瘤药物的耐药性呈正相关关系。
<b>FGF19 基因</b>	FGF19基因编码的成纤维细胞生长因子19是FGF家族成员中与营养物质代谢相关的蛋白，通过下调CYP7A1基因表达抑制胆汁酸的生物合成，刺激脂肪细胞的糖摄取。研究证实FGFs的扩增或过表达与恶性肿瘤的发生相关，如白血病、肉瘤、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、乳腺癌和前列腺癌等。	FGFs的过表达、多态性、异位表达及其受体阻断与很多人类肿瘤的关系也已被报道，如骨髓瘤、乳腺癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌和宫颈癌。FGF19基因在肝癌细胞中表现为过表达。FGF19通过激活肝细胞表面的FGFR4，激活 $\beta$ -catenin信号，进一步上调cyclinD1的功能，从而引起活体内肝细胞的增殖，促进其恶性发展。
<b>FGFR1 基因</b>	FGFR1基因编码成纤维细胞生长因子受体1，是酪氨酸激酶受体家族成员之一，结合纤维细胞生长因子，调控细胞生长、移行和分化并维持稳态，参与细胞内多种重要信号途径。FGFR1基因缺失或激活突变与斐弗综合征、Jackson-Weiss综合征、Antley-Bixler综合征及常染色体显性Kallmann综合征，以及多种癌症的发生发展相关。	FGFR1基因扩增导致其下游信号过度激活，促进细胞生长、增殖，与多种肿瘤的发生发展相关，包括肺癌、前列腺癌、膀胱癌、乳腺癌、唾液腺瘤、口腔鳞癌、食管鳞状细胞癌等。染色体易位可导致FGFR1基因与多种基因发生融合，与淋巴瘤、白血病等骨髓增生性疾病相关；发生FGFR1易位的肿瘤预后很差。FGFR1基因体细胞突变也可见于多种肿瘤。FGFR1细胞内段激酶活性区的突变可能造成bFGF-FGFR1信号传递异常，进而参与肿瘤的发生发展。
<b>FGFR2 基因</b>	FGFR2与人类疾病密切相关，是致癌基因，同时又具有抑癌的作用，与癌症的发生有着密切的关系。FGFR2基因在上皮细胞中编码FGFR2b亚型，在间质细胞中编码FGFR2c亚型，分别结合不同FGF，激活信号通路。FGFR2表达异常，可以导致一系列疾病的发生。	FGFR2基因的S267P突变发生在胃癌中，D283N和W290C突变发生在肺癌中，S252W、K310R、A315T、S372C和Y375C突变发生在子宫癌中，G272V突变发生在宫颈癌中，这些突变都集中在FGFR2的枢纽区和第三个免疫球蛋白样结构域。发生在子宫内膜癌中的I547V、N549K和K659E突变集中在FGFR2的激酶区。
<b>FGFR3 基因</b>	FGFR3突变激活会导致一些常染色体显性遗传疾病如致死性侏儒症、软骨发育不全等。	大多数FGFR3为单个点突变，膀胱癌中最常见的突变点是S249C（占56%）。尿路癌变组织中常检测到的错义突变：c.746C>G，c.1118A>G，c.742C>T等。
<b>FGFR4 基因</b>	成纤维细胞生长因子受体4（FGFR4）是成纤维细胞生长因子受体家族中较晚被发现的一类跨膜酪氨酸激酶受体，通过与成纤维细胞生长因子结合，启动PLC、Ras等多条信号转导途径将胞外信号传递到细胞内，主要参与胚胎发育、血管生成、创伤愈合、组织分化和修复等重要生理进程。	FGFR4基因的高表达在胃癌、横纹肌肉瘤、结肠癌、垂体腺瘤、卵巢癌和胰腺癌的发生、发展中有重要作用，且与其不良预后相关，影响存活时间。原发性横纹肌肉瘤中发现错义突变N535K、V550E增加了受体自身磷酸化、Stat3信号、细胞生长、肿瘤细胞增殖和转移能力；Y3667C突变是发生于MDA-MB453乳腺癌细胞系中的激活突变，增强细胞增殖。
<b>FLT1 基因</b>	FLT1基因编码产物属于血管内皮生长因子受体（VEGFR）家族受体酪氨酸激酶，又称VEGFR1，参与细胞的存活和增殖调控。	FLT1/VGFR1基因异常高水平表达可导致细胞生长发生异常，促进血管生成及肿瘤细胞存活、增殖、侵袭和转移，与多种肿瘤的发生、发展相关，包括肺癌、胃癌、大肠癌、急性白血病、食管鳞癌等。
<b>FLT3 基因</b>	FLT3编码FMS样酪氨酸激酶3属于III型受体	FLT3基因突变是急性髓细胞白血病中常见的基因异常，



	<p>酪氨酸激酶（又称CD135），在骨髓中仅表达于造血干细胞或祖细胞。当配体与FLT3的细胞外结构域结合时，FLT3二聚体化，介导一系列细胞内信号传导，导致细胞增殖和活化。FLT3突变后导致FLT3发生不依赖配体的组成性激活，进一步激活其下游信号传导，促进细胞增殖。</p>	<p>包括长突变（LM）（近膜结构域20-25%，酪氨酸激酶结构域突变（7-8%）或ASP835突变。另一种发生于激酶结构域的第840、841位密码子之间的6bp插入突变也是一种激活突变，导致酪氨酸过度磷酸化激活。FLT3-ITD是最常见的LM基因突变方式之一，是FLT3基因外显子14、15内部串联重复（ITD），属于近膜结构域的激活突变，AML患者突变率在16.3%-20.4%之间不等，也见于5-10%的骨髓增生异常综合征和急性淋巴细胞白血病ALL中。</p>
<b>FLT4 基因</b>	<p>FLT4基因即VEGFR3，编码血管内皮生长因子C和D的酪氨酸激酶受体，在淋巴细胞生成和淋巴内皮细胞的维持，以及癌细胞生存、迁移，在转移性肿瘤形成有重要作用。</p>	<p>FLT4/VEGFR3高表达于乳腺癌、食管癌、甲状腺乳头状癌、非小细胞肺癌、胰腺癌等多种癌症，与肿瘤的发生发展相关。婴儿毛细血管瘤相关多态性位点rs34255532产生错义突变P954S。</p>
<b>GATA6 基因</b>	<p>GATA6基因编码GATA结合蛋白6，一种锌指转录因子，是心脏、胃肠道、胰腺癌及其他组织发育所必需的。小鼠试验表明，GATA6基因失活可能会导致内胚层分化受阻而最终造成早期胚胎死亡。</p>	<p>GATA6基因的致癌作用具有组织特异性，如卵巢癌中，GATA6过表达和异常核质定位分布可促进卵巢癌细胞的异常上皮分化。在星形细胞瘤中GATA6曾作为抑癌基因被研究。胰腺癌研究表明，GATA6基因在胰腺细胞发育中发挥关键作用，可通过激活WNT信号通路促进胰腺癌发生发展。结直肠癌研究，转录因子GATA6可通过抑制BMP基因表达(促进细胞分化)对结肠腺瘤的干细胞进行自我更新，APC失活时敲除该基因能抑制结肠肿瘤发生。WNT信号异常激活和BMP信号失活均可导致结直肠的发生，GATA6直接调节LGR5表达，同时限制BMP信号通路。结肠腺瘤小鼠试验中，GATA6失活可激活BMP信号通路，可阻止肿瘤干细胞的自我更新水平。GATA6与β-catenin/TCF4竞争性结合BMP4调节区域抑制BMP基因表达、降低BMP信号、促进癌症干细胞扩增和自我更新。</p>
<b>GNAS 基因</b>	<p>GNAS基因编码一种刺激性G蛋白α亚基Gsα，参与激活β肾上腺素刺激下的腺苷酸环化作用。GNAS基因突变能够引起1a型假性甲状旁腺机能减退症、1b型假性甲状旁腺机能减退、McCune-Albright综合症、进行性骨发育异常、多骨性纤维结构不良以及某些垂体瘤。</p>	<p>种系突变和体细胞突变在GNAS基因座上均有发现，包括激活和沉默突变，遗传突变和表现遗传突变。其中Arg201或Gln227突变抑制GTP酶活性，导致Gsα保持在激活状态，是一种致癌性体细胞突变。Arg201或Gln227突变鉴定发生在人生长激素分泌型垂体腺瘤、促肾上腺皮质激素分泌型垂体腺瘤、无功能性垂体腺瘤、甲状腺瘤莱氏细胞瘤、卵巢颗粒细胞瘤、肾细胞瘤、肝癌、胆管癌和骨髓增生异常综合症中。</p>
<b>GSTM1 基因</b>	<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）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</p>

		重要的作用。
<b>GSTP1 基因</b>	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，其功能能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。	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。
<b>GSTT1 基因</b>	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。	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。
<b>HGF 基因</b>	HGF基因编码由间充质干细胞分泌的肝细胞生长因子，又称白介素6（IL6），是肝脏损伤后组织修复的重要细胞因子，具有促有丝分裂作用，通过结合原癌基因cMET（亦称为肝细胞生长因子受体，HGFR）激活酪氨酸激酶信号作用于正常及新生肝细胞，促进肝细胞增殖，诱导细胞形态、功能改变，与肝细胞癌（HCC）的发生发展相关。此外，HGF还是多种上皮细胞的运动因子，可诱导多种肿瘤细胞的侵袭与转移。	肝细胞癌，肺癌、结肠癌等多种肿瘤患者均可见血清HGF水平升高。HGF基因表达于枯否细胞、内皮细胞、贮脂细胞等间质细胞和部分肝癌细胞，而正常、肝炎、肝硬化的肝细胞均为阴性。HGF mRNA分析表明，人肝细胞腺瘤、80%的HCC及部分肝硬化组织表达HGF mRNA，但正常肝组织不表达HGF mRNA，且异常增生的肝结节组织中的表达高于早期HCC组织，高分化HCC组织中的表达较低分化肿瘤组织低。由上游产物异常激活的HGF-cMET信号通路与多种恶性肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭和转移。
<b>HRAS 基因</b>	HRAS基因是RAS原癌基因家族主要成员之一，编码蛋白可与GTP、GDP结合，具有GTP酶活性，在细胞内信号传递和细胞增殖、分化、凋亡等基本生理功能中起着关键和核心作用。作为一个常见的癌基因，HRAS基因缺陷参与了众多肿瘤的发生，包	RAS基因常见突变为其第12、13、61位氨基酸的激活突变。膀胱癌患者HRAS基因体细胞突变G12V是一种激活突变，激活下游信号途径，引起细胞分裂不受控制，导致肿瘤发生，并能增加治疗后的复发风险。HRAS基因的激活突变（Q61K）还与甲状腺癌和肾癌发生相关；研究显示HRAS基因激活突变可能增加细胞对MEK

	括膀胱癌、滤泡甲状腺癌、口腔鳞状细胞癌、胃癌、非小细胞肺癌等，同时可作为判断肿瘤侵袭性程度的可靠生物学指标。	抑制剂的响应。G12V突变在肾母细胞瘤（Wilms肿瘤）发生频率为42%。另外HRAS基因表达水平的升高与肿瘤的发生相关。研究表明HRAS在侵袭性垂体腺瘤组织中的表达量显著高于非侵袭垂体腺瘤组织。
<b>IDH1 基因</b>	IDH1位于胞浆和过氧化物酶体内，编码三羧酸循环中的异柠檬酸脱氢酶1，该酶水解异柠檬酸盐为 $\alpha$ -酮戊二酸，并产生三羧酸循环中NADPH，调控组蛋白和DNA突变。基因发生突变后，会导致IDH将 $\alpha$ -酮戊二酸转变成一种称作r-2-hydroxyglutarate的不同寻常的代谢产物。研究表明，这种代谢产物能产生竞争，由此降低了 $\alpha$ -酮戊二酸依赖性酶的活性，导致染色质高度甲基化，干扰细胞分化，导致未成熟细胞增殖，引起癌症发生。	IDH1基因突变对患者生存时间有明显影响，发生IDH1突变者预后良好，IDH1基因突变对胶质瘤患者诊断及预后具有重要临床预测价值。胶质瘤样本中IDH1基因突变的平均突变率高达50%以上，12%的神经胶质瘤样本中IDH1基因存在R132突变，导致细胞内 $\alpha$ -酮戊二酸水平下降，一系列的反应导致了细胞缺氧诱导因子（HIF）的稳定性增加，从而激活了HIF信号通路，最终促进肿瘤生长。R132H突变增强了U251细胞对于化疗药物替莫唑胺的敏感性。
<b>IDH2 基因</b>	IDH2基因编码一种与IDH1有同源性的线粒体蛋白，属于IDH家族蛋白，催化异柠檬酸的脱羧反应，在物质代谢与能量代谢中有重要作用。	IDH突变均为杂合型点突变，主要导致其编码的精氨酸（R）被其他氨基酸替代而最终影响蛋白质功能。AML中IDH2基因突变涉及到140和172位的精氨酸，此种突变与R132 IDH1有相似性。在AML中，IDH突变体的酶活性导致与癌症相关的2-HG代谢产物的聚集，可能触发脑肿瘤。
<b>IGF1R 基因</b>	IGF1R基因编码受体高亲和性结合胰岛素类生长因子，主要以促进有丝分裂、促进恶性转化表型的建立和维持、阻止肿瘤细胞凋亡三种形式参与肿瘤的形成3种方式参与恶性肿瘤的生长调控。此外，IGFIR还参与肿瘤细胞的黏附移行、细胞外基质的降解及肿瘤血管生成等过程。	IGF1R是具有自身酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白，在许多肿瘤细胞中存在过表达现象，包括肾癌、膀胱癌、卵巢癌、子宫内膜癌、结肠腺癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌等。肿瘤细胞主要通过自分泌和旁分泌IGF2激活IGF1R，对细胞组织的增殖、分化起着重要的作用。
<b>IGF2 基因</b>	IGF2基因定位于人类染色体11p15.5，属于印迹基因，编码胰岛素样生长因子II，是一类多功能细胞增殖调控因子，因其化学结构与胰岛素相似而得名。其在胎儿发育、肿瘤细胞增殖、肌肉生长等方面具有重要的调控作用，以基因组印迹方式受到表观调控。该基因是一个典型的父本印迹基因，因此只有父本等位基因在后代中表达。编码多肽生长因子胰岛素家族，对促进生长发育具有重要作用。	IGF2作为调节多肽，与贝克威思 - 威德曼综合征(BWS)、低血糖昏迷、骨软骨病等疾病和肿瘤的发生发展密切相关。当基因印迹丢失(Loss of imprinting, LOI)时，常导致IGF2过表达，可刺激肿瘤细胞的恶性生长和防止受损细胞被破坏，并直接引起胚胎发育过程的异常。IGF2基因印迹丢失已经成为肿瘤发生的一个重要标志，在大肠癌中，IGF2印迹丢失甚至已经作为其早期预测的关键指标。多项研究已发现在结肠肿瘤及肝癌发生期间，IGF2表达增加。然而，肿瘤中IGF2印迹丢失的分子机制仍不清楚。IGF2和H19基因的转录方向相同，相隔仅90kb，但相互印迹：IGF2父本表达，而H19母本表达，已证明H19的表达和IGF2的抑制(或反之，在某一给定染色体上)有连锁机制，且父本印迹发

		生于转录水平。印迹中心1(IC1)或H19差异甲基化区域(DMR H19)的附近区域控制IGF2和H19基因双方的特定基因印迹。在生殖细胞生成过程中可能发生甲基化，IC1的区域仅在11号染色体的父本遗传拷贝正常甲基化。IGF2印迹丢失现象在肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤、肝母细胞瘤等被称为胚胎肿瘤中较为常见。
<b>IL7R 基因</b>	IL7R基因白介素-7受体，参与淋巴细胞增殖，其与白介素结合复合体在T-细胞的发育过程中有重要作用。	IL7R的突变会导致常染色体隐性重症综合性免疫缺陷病。儿童急性淋巴细胞白血病病样检测到S185C替换和跨膜结构域中3-7个氨基酸的插入缺失。癌变血液和淋巴样本中检测到插入突变c.729_730ins12，错义突变c.553A>T。
<b>JAK1 基因</b>	JAK1基因编码产物为酪氨酸激酶，对I型和II型细胞因子信号传递有重要作用。肿瘤细胞中JAK1的表达能够使癌细胞从肿瘤组织中逃逸并感染机体其他部位。	JAK1的突变发生在T细胞急性淋巴细胞白血病中，在成年病例中多发，常见多发突变包括A634D、V658F、R724H、R879C。B细胞急性淋巴细胞白血病JAK1常见突变包括A634D、S646F、V658F、R724H。JAK1的突变能够诱导JAK-STAT途径激活，引发白血病的发生。
<b>JAK2 基因</b>	JAK2基因编码Janus激酶2，参与II型细胞因子受体家族的信号转导，是催乳素受体组成成分，为机体响应γ干扰素所必需。JAK2突变涉及红细胞增多、原发性血小板增多、骨髓纤维化以及其他骨髓增生性疾病。	JAK2的JH2激酶类结构域V617F的突变能够引起造血细胞对于生长因子敏感性增加。此突变在非典型慢性淋巴细胞白血病中发生率为20%，慢性骨髓单核细胞白血病为10%，巨核细胞性白血病为15%。t(9;12)(p24;p13)染色体异位导致JAK2与TEL (ETV6)发生融合，出现在慢性淋巴细胞白血病中。
<b>JAK3 基因</b>	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基因394A-G替换导致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。
<b>JUN 基因</b>	原癌基因c-JUN，是禽类肉瘤病毒17的假定转化基因，编码具有高度相似的同源蛋白转录因子，能够直接与特定靶DNA序列结合调控基因表达。JUN蛋白作为激活蛋白-1(AP-1)的重要成分，参与细胞分化、增殖、凋亡、肿瘤形成以及肿瘤转移。该基因定位于染色体1p32-p31，属于人类恶性肿瘤相关染色体区域。	研究发现c-Jun基因启动子区存在功能性遗传变异(-1318T>G、-673T>C)且能影响该基因的表达，从而增加中国南方人群散发性结肠癌和肺癌发病风险。在乳腺癌MCF-7细胞中也有检测到c-JUN的过表达。
<b>KDR 基因</b>	KDR基因编码生长因子受体酪氨酸激酶，又称血管内皮生长因子受体(VEGFR)，与婴儿血管瘤(HCI)的易感性相关，在肿瘤转移中有重要作用，同时也是癌症治疗的分子靶标。	存在KDR基因种系突变导致C482R错义突变，KDR活性增加，增加了血管瘤发生的风险，在2例婴儿血管瘤样本中发现，约6.7%的血管瘤病例样本中，检测到P1147S错义，发生在VEGFR2基因的激酶结构域中，为体细胞突变。肺癌中存在c.+2837G>A突变。



<b>KIT 基因</b>	<p>KIT基因又称c-Kit，为原癌基因，位于人类染色体4q12-13；其产物是一种跨膜糖蛋白（CD117），属于受体酪氨酸激酶家族。KIT 基因表达产物及其配体是人类多种组织细胞生长发育的重要调控因素，与多种实体肿瘤及血液病的发生密切相关。胃肠道间质肿瘤（GISTs）是消化道最常见的间叶源性肿瘤，绝大部分均表达c-Kit蛋白。在分子层面上，大部分的GISTs均存在KIT基因突变，从而导致c-Kit蛋白的活化不需要配体SCF参与就能刺激肿瘤细胞的持续增殖和抗凋亡信号的失控。</p>	<p>KIT基因可发生功能缺失或功能获得性突变，多发生于外显子9、11、13、17。KIT基因体细胞突变可见于侵袭性系统性肥大细胞增生症、肥大细胞白血病、骨髓增生性疾病、结肠癌、胃肠道间质肿瘤及生殖细胞瘤等肿瘤中，种系突变则可发生于家族性胃肠道间质肿瘤中。GISTs中，KIT 基因突变是导致c-kit蛋白高度表达的原因，突变率约为90%，且突变形式多样，其中位于 11号外显子 Lys550-Val560 区段的变异最为常见（约占60-70%）。检测KIT基因突变对于指导 GISTs患者的合理用药，具有重要的参考价值。临床研究表明，GISTs中KIT基因外显子13 p.K642E突变与伊马替尼（600毫克每天）疗效正相关，外显子11突变与舒尼替尼疗效负相关。</p>
<b>KRAS 基因</b>	<p>KRAS基因编码一种膜结合型的蛋白，定位于细胞膜内侧；同时位于EGFR信号通路上，对于肿瘤的发生及发展非常重要。正常情况下 KRAS蛋白和GDP结合没有活性，当细胞外的生长分化因子把信号传导到KRAS蛋白时，增强了其与GTP结合活性，使蛋白和GTP结合成为激活状态，信号系统开放。肿瘤细胞的生长、增殖、血管生成等过程都需要细胞内蛋白进行信号传导，而KRAS基因是传导蛋白的决定因素。</p>	<p>KRAS基因可发生耐药性突变，突变位点主要是12、13及61位密码子碱基突变造成的氨基酸突变（p.G12、p.G13、p.Q61），与西妥昔单抗、帕尼单抗及EGFR-TKIs的耐药有关，其中 12、13位密码子耐药性突变占98%以上，61号密码子的突变小于2%。KRAS突变型编码异常的蛋白，刺激促进恶性肿瘤细胞的生长和扩散；并且不受上游EGFR的信号影响，所以对抗EGFR治疗效果差。当KRAS呈突变状态并且持续活化，阻断EGFR就可能无法影响到下游事件的发生，肿瘤会持续生长、增殖以及扩散。因此，用单克隆抗体阻断EGFR对于那些野生型KRAS的肿瘤会更加有效。</p>
<b>MAP2K1 基因</b>	<p>MAP2K1基因编码促分裂原活化蛋白激酶激酶1（MEK1蛋白激酶），属于双重特异性蛋白激酶家族成员，是一种有丝分裂原激活蛋白（MAP）激酶激酶，通过传导胞外和胞内信号刺激蛋白激酶活性。作为MAP激酶信号转导途径中关键的组成成分，MAP2K1参与细胞增殖、分化、基因转录调控和发育过程。</p>	<p>MAP2K1基因在原发胶质母细胞瘤中的表达明显下调；酪氨酸激酶受体通路相关基因中MAPK系统基因的表达差异可能与原发胶质母细胞瘤的发生、发展密切相关。非典型性 BRAF 突变黑色素瘤中存在功能获得性 MAP2K1 基因突变引起蛋白 p.Glu203Lys 和 p.Pro124Ser，导致ERK（细胞外信号调节酶）组成性磷酸化和对MEK抑制剂的抗性。3.5%上皮性细胞瘤存在MAP2K1激活突变，可增加MEK1促增殖能力。</p>
<b>MAP2K2 基因</b>	<p>MAP2K2基因即MEK2，编码激酶属于MAP激酶激酶家族，在有丝分裂生长信号转导过程中有关键作用。</p>	<p>MEK激酶激活型突变对MEK激酶抑制剂如司美替尼等药物响应敏感。</p>
<b>MED12 基因</b>	<p>MED12基因表达的蛋白是转录起始中介体复合物的一个亚基，参与调控中介体和聚合酶 II 的互作，限制转录起始和重新起始的速率，是几乎所有RNA聚合酶II依赖型基因转录调控的共激活子。MED12基因缺陷能够引起X 连锁FG综合征和Lujan-Fryns综合</p>	<p>通过全外显子分析和基因分型方法发现MED12 基因与子宫肌瘤密切相关。70%的子宫肌瘤中存在MED12基因点突变，而所有相关点突变集中在第2外显子。MED12突变改变MED12蛋白的功能，从而扰乱正常细胞信号传导和细胞生长或其他细胞功能的修复调控，导致细胞生长不受控制，引发肿瘤生成。MED12体细胞</p>

	<p>症。研究人员还发现大多数的与肿瘤有关的突变都集中在 MED12蛋白的一个在整个进化过程中都是保守的区域中，这说明 Med12蛋白的这一区域具有重要的功能，而这些突变破坏了这一蛋白的功能。</p>	<p>突变也发生于某些前列腺癌和结直肠癌中。非小细胞肺癌（NSCLC）研究中，MED12基因发生突变，不仅可导致对靶向药物克唑替尼耐药，而且造成了用于治疗各种类型癌症的其他靶向性药物和化疗的耐受。</p>
<b>MET 基因</b>	<p>MET 基因编码肝细胞生长因子受体（c-Met），属于酪氨酸激酶，在肺癌、结肠癌、肝癌、直肠癌、胃癌、肾癌、卵巢癌、乳腺癌以及前列腺癌等组织中呈现扩增和过表达等现象。在对靶向药物治疗产生抗药性的肺癌、胃癌等肿瘤患者中也出现MET基因的扩增。</p>	<p>研究显示，MET基因扩增与非小细胞肺癌患者的不良预后相关，携带MET扩增的患者总生存率较低。有研究显示，MET扩增与吉非替尼和埃罗替尼患者抗药性相关，长期接受吉非替尼治疗的非小细胞癌患者中，恶性程度比较高的肿瘤患者c-MET基因扩增率较高。MET原癌基因的种系突变与1型遗传性乳头状肾癌（HPRC），已知的10个错义突变集中在第16-19外显子的酪氨酸激酶结构域中。</p>
<b>MLH1 基因</b>	<p>MLH1基因编码产物为MutL同系物，没有酶活性，与PMS2组成异二聚体复合物与MutSa结合识别DNA病灶，参与DNA错配修复过程，MLH1的杂合突变导致遗传性非息肉病结直肠癌2(HNPCC2)的发生。</p>	<p>MLH1是作为遗传性非息肉病结直肠癌一个突变热点被鉴定的。约25%的HXPCC病例中存在 MLH1突变，表现为一个等位基因遗传，另一个等位基因杂合性缺失，随着基因组产生累计突变，引起微卫星不稳定性（MSI）和促进肿瘤发生。</p>
<b>MLL 基因</b>	<p>MLL基因又称KMT2A，MLL1，编码产物是一种组氨酸H3甲基转移酶，靶标基因的正调控转录因子，包括多种HOX基因。MLL的多发异位重排与急性白血病的侵染有关，包括淋巴细胞和骨髓细胞以及混合型血统白血病，多见于婴儿白血病。</p>	<p>MLL基因异常多为染色体间异位发生的基因融合。t(6;11)(q27;q23)的MLLT4-AF6，t(9;11)(p22;q23)的MLLT3-AF9，t(10;11)(p12;q23)的MLLT10-AF10，t(11;19)(q23;p13.3)与 ELL 融合，与急性非淋巴细胞白血病的形成有关，而t(4;11)(q21;q23)与SEPT11的融合则与慢性髓细胞白血病有关。</p>
<b>MPL 基因</b>	<p>MPL 基因编码促血小板生成素受体（THPO），能够促进细胞的生长和分裂（增殖），尤其是巨核细胞血细胞的增殖；在造血干细胞的维护中有重要作用。</p>	<p>MPL基因的K39N单核苷酸多态性导致MPL蛋白的不完全修饰和产量下降，出现在骨髓增殖性疾病中。MPL第515密码子突变（W515L，W515K）产生获得性功能，促使髓样化生或原发性血小板增多。R257C、P635L发现存在于先天细胞性血小板减少症病例中。</p>
<b>MSH2 基因</b>	<p>MSH2是错配修复MMR家族重要的基因，是第一个被分离出的MMR，其编码产物MSH2蛋白是一种DNA错配修复蛋白肿瘤抑制子，与MSH6组成异二聚体MutSa错配修复复合体，可参与多种DNA修复，包括转录偶联修复，同源重组以及碱基切除修复。MSH2基因突变引发的Lynch综合症能够使病人患子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、小肠癌、肺癌、胆囊癌及脑癌的风险增加。在肿瘤细胞中，MSH2基因突变引起的DNA错配修复系统缺陷型肿瘤细胞缺乏对碱基错配修复的保护机制，因此可能对部分化疗药物耐</p>	<p>有超过300个MSH2种系突变发生可引起遗传性非息肉病性结直肠癌（HNPCC），包括核酸置换和片段插入或缺失；一些零散性错配修复缺陷案例含有MSH2基因的体细胞突变。MSH2突变发生没有特殊的热点或区域，且大多数突变产生截短蛋白，包括c.1215-1218dupCCGA突变，产生的截短蛋白可能丧失了正常蛋白的多种重要的生物功能，从而不能有效行使错配修复系统的功能，使得DNA的错误复制增加，进而最终导致HNPCC的发生。MSH2表达下调将会引起MMR系统功能下降，从而使突变积累，肿瘤发生。但MSH2在胃癌、乳腺癌中高表达，MSH2可作为预测胃癌患者预后不良的重要生物学指标。</p>

	药。	
<b>MSH6 基因</b>	MutS类似蛋白，DNA修复前，帮助识别错配核苷酸。MSH6基因突变在遗传性癌症如结肠直肠癌和子宫内膜癌的发展中有重要地位。MSH6基因突变与遗传性非息肉病性结肠癌、Turcot综合症、结肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌发生相关。	MSH6基因种系突变可能发生于早期遗传性非息肉病性结肠癌（HNPCC）中，而其体细胞突变发生概率较低。恶性胶质瘤中MSH6基因体细胞突变导致其蛋白失活，可对烷基化药物如替莫唑胺产生耐药性。
<b>MTHFR 基因</b>	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。	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。
<b>MTOR 基因</b>	mTOR是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。通过调节磷酸肌醇3激酶-蛋白激酶B（PI3K-Akt）信号及其下游信号途径，mTOR在细胞生长、增殖、分化、细胞周期调控、存活和肿瘤耐药中起关键作用。近年来发现mTOR相关的信号通路复杂且涉及面广泛，其中多个元素的调控异常都与肿瘤的发生密切相关。	超过50%的恶性肿瘤存在mTOR信号通路的过度激活，激活的靶蛋白mTOR影响PI3K-AKT-TSC-mTOMRC1信号通路、as-MAPK-TSC-mTORC1信号通路、LKB1-AMPK-TSC-mTOR 信号通路，引起肿瘤细胞的快速增殖、癌蛋白分泌增加、细胞周期加快、G1期时程缩短，引发多种肿瘤且利于肿瘤的发展。
<b>MYC 基因</b>	MYC是最早被鉴定的一组核内原癌基因，包括C-Myc、N-Myc、L-Myc，编码多功能核磷蛋白核转录因子，接受来自细胞表明生长信号，刺激基因表达，能够促进细胞增殖，永生化，去分化和转化等。	伯基特淋巴瘤中cMYC基因通过易位与免疫球蛋白基因（IgH、IgK、IgL）融合发生激活。MYC基因扩增与多种肿瘤相关，包括乳腺癌、宫颈癌、大肠癌、头颈鳞状细胞癌、黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤、肝癌、胃癌和卵巢癌等。
<b>NF1 基因</b>	NF1基因编码NF1蛋白是神经纤维瘤蛋白，大量表达于神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞、许旺细胞、肾上腺细胞、性腺细胞和白细胞。NF1基因是肿瘤抑制基因，其突变可干扰 Ras循环的cAMP信号转导通路引发肿瘤，是1型神经纤维瘤病致病基因。	NF1 的致病突变包括 c.7911C>T(p.Q2510X)；c.6345_6346insG，该突变使开放阅读框移位，提前引入终止密码子，导致蛋白质分子的截短，以致部分结构域丢失；无义突变 c.1009G>T；移码突变 c.3443-3444delCA；无义突变 G1336X，该突变导致神经纤维蛋白从C末端截断1483个氨基酸残基。
<b>NF2 基因</b>	2型神经纤维瘤（NF2）是人NF2基因的两个拷贝发生突变而引起的一种遗传性障碍。NF2通常出现于年轻人的神经系统良性肿瘤中，该肿瘤会影响听觉神经而往往会导致耳聋。虽然肿瘤大多是良性的，但是往往最终都会变成恶性肿瘤。在大约一半以上的致死性肺癌间皮瘤中。NF2是一个肿瘤抑制基	NF2甲基化与乳腺癌发生密切相关，NF2 mRNA表达与NF2基因启动子高甲基化呈负相关。听神经瘤组织NF2基因突变率为39.3%，外周血中突变率为零；突变类型包括移码、剪切位点、无义、错义突变，分布于第1-15外显子，第8外显子为突变高发外显子（15.2%），氨基端、链接区、α-螺旋结构区、羧基端突变分别占总突变率的63.6%、6.1%、21.2%和6.1%。NF2基因突变



	因。NF2突变与间皮瘤有关（一种高度恶性的肺癌），其变异是致双侧听神经瘤的可遗传的致病基因。	是神经鞘瘤发生中的常发事件，其与肿瘤的临床行为之间有一定的关系。
<b>NOTCH1 基因</b>	Notch信号通路广泛存在于各种动物体内，在进化过程中高度保守，其受体和配体相互作用对胚胎发育、血细胞发育、肿瘤形成等生理、病理过程起重要作用。NOTCH1基因编码Notch信号通路中的Notch1蛋白，与多种血液系统肿瘤有密切关系，已成为血液系统肿瘤发病的关键信号分子。NOTCH1基因首次从人类T淋巴瘤母细胞白血病中被鉴定。	NOTCH1基因在T细胞淋巴瘤（TCL）发病中起着重要作用。T细胞淋巴瘤中，70.0%的Notch1蛋白阳性表达，56.7%的NOTCH1基因发生突变，揭示其突变可能是TCL发病的重要机制。Notch1蛋白高表达为进一步研究淋巴瘤靶向治疗提供了现实依据。但Notch在不同的肿瘤组织中有不同的作用，在同一肿瘤不同阶段也可能有截然相反的作用。如在宫颈癌发生的早期阶段有促癌的作用，而在晚期阶段则有抑癌的作用，而食管鳞癌的发生与Notch1蛋白低表达有关。
<b>NOTCH2 基因</b>	NOTCH2基因属于Notch信号通路基因，编码Notch2蛋白是膜结合配体jagged1和jagged2的受体，调控细胞分化。与配体结合激活后，Notch2与RBP-j $\kappa$ 、Mastermind蛋白组成转录激活复合体，激活多毛增强子分离家族基因的转录，参与肾脏发育、胎盘循环系统的形成等生物过程。	NOTCH2基因在B细胞慢性淋巴细胞白血病（B-CLL）中表达上调CD23，与BCLL细胞高迁移性和抗凋亡作用相关。胚胎脑肿瘤、黑色素瘤、肺细胞癌、胰腺癌中NOTCH2基因扩增。乳腺癌、胃癌中Notch2蛋白作为肿瘤抑制因子，其表达下调与肿瘤的发生发展相关；上调Notch2表达与生存期相关，且激活Notch2能够诱导乳腺癌异种移植中的细胞凋亡。
<b>NPM1 基因</b>	NPM1(又称B23,N038)是一种主要核仁磷酸化蛋白，广泛地表达于各种类型的细胞，生理情况下能够在细胞核和细胞质之间不断穿梭，但主要定位于核仁的颗粒区。NPM1蛋白与核糖体的转运、中心体的生物合成,DNA聚合酶活性的调节均有密切的关系，此外 NPM1蛋白和P53,KP19蛋白相互作用，起着重要的肿瘤抑制作用。NPM1基因突变被认为是成人急性髓细胞白血病(AML)最常见的基因突变，出现在约30%的患者中，而在正常核型AML中更高，出现在约40%-60%的患者中，是指导白血病临床治疗和预后的重要指标。	恶性血液病累及NPM1基因的染色体易位可见于间变大B细胞淋巴瘤中的t(2;5)(p23;q35),M3中的t(5;17)(q32;q11),骨髓增生异常综合征(MDS)和AML中的t(3;5)(q25.1;q34),这些染色体易位的断裂一般发生在NPM1基因的第4或5内含子上，仅累及NPM1蛋白N末端。融合后的NPM1蛋白激活了ALK,RAR仅或MLFT1从而导致肿瘤的发生。而AML中NPM1基因突变常发生第12外显子的插入突变，其发生率达35.2%，是目前AML中所知发生率最高的一种分子异常。该突变改变了NPM1蛋白C末端的密码子，使之主要定位于细胞质中，通过野生和突变蛋白之间的异二聚体化，有可能破坏正常血细胞的增殖、分化与凋亡，导致白血病的发生。特异性地沉默NPM1基因，可以抑制白血病耐药细胞株的增殖，促进细胞的分化，部分下调细胞的耐药性。
<b>NQO1 基因</b>	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。
<b>NRAS 基因</b>	NRAS基因属于RAS基因家族，编码蛋白为p21Ras；p21是一种膜结合G蛋白，参与信号传导途径。在正常细胞中，Ras以非活化状态（GDP结合型）存在，当受到外源信号刺激，Ras发生磷酸化，构象改变而成为活化的GTP结合型，刺激下游信号传导，导致肿瘤的发生。NRAS基因突变与体细胞直肠癌、自身免疫淋巴细胞增生症、Noonan综合症以及青少年髓单核细胞白血病相关。	RAS基因最常见的激活方式为编码区内点突变。NRAS基因突变主要位于第12、13、61位密码子，其中尤以第61位密码子突变率最高。这些位点的致癌性点突变通过突变导致编码的Ras蛋白构型改变，降低RAS蛋白水解GTP为GDP的能力，其结果导致RAS蛋白与GTP持续性结合处于功能持续活化状态，引起下游Raf-Mek-Erk增殖和P13K-Akt抗凋亡信号传导通路持续性激活，使细胞产生不依赖于生长因子的恶性增殖，从而最终导致肿瘤的发生。
<b>NTRK1 基因</b>	NTRK1 基因，编码一种含酪氨酸激酶（TK）的受体，即细胞表面跨膜蛋白 TK-神经生长因子（NGF）受体，它在中枢和外周神经系统的生长、发育和成熟过程中扮演着非常重要的作用，在神经损伤后的修复中也起着关键作用，它还促进淋巴细胞、角化细胞和前列腺细胞的增殖分化。	在甲状腺乳头状癌（PTC）中NTRK1基因其TK区域与其他基因5端相连接，从而发生NTRK1基因重排，形成NTRK1的重排基因，导致癌症的发生，包括TRK（NTRK1-TPM3）、TRK-T1和TRK-T2（NTRK1-TPR）、TRK-T3（NTRK1-TFG）。MPRIIP-NTRK1（M21;N14）和CD74-NTRK1（C8;N12）融合基因是肺腺癌的致癌基因，是肺癌新的癌基因靶点。
<b>PDCD1 基因</b>	PDCD1基因编码的PD-1蛋白（CD279）是一种属于免疫球蛋白超家族（B7族）的细胞表面膜蛋白，主要表达于T细胞和原始B细胞，并在T/B细胞分化过程中起作用。PD-1可以与两种配体PD-L1和PD-L2结合，当T细胞与其配体PDL1、PDL2结合后，PDCD1发挥T细胞抑制分子的作用，因此PD-1及其配体在抑制T细胞激活，下调免疫系统以及减少自身免疫及促进免疫耐受方面起重要作用。PD-1的抑制效果是通过促进淋巴结中的抗原特异性T细胞凋亡（程序性细胞死亡），同时降低调节性T细胞（抑制性T细胞）的凋亡的双重机制来完成的。	与PDCD1突变相关的疾病包括惰性B细胞淋巴瘤和系统性红斑狼疮2型。PDCD1基因本身并不参与肿瘤的发生和发展，但因其编码的蛋白PD-1对T细胞的而言是一种重要的免疫检验点抑制分子，在抗肿瘤治疗中PDL-PD1通路是一个重要的靶点，因此具有很高的研究价值和临床意义。一些肿瘤细胞通过高表达PD-1的配体PDL1，导致免疫系统麻痹，不能有效的清除肿瘤细胞，同时肿瘤微环境中的炎症也能够诱导肿瘤细胞表达PDL1。肿瘤细胞表达的PDL1与激活的T细胞结合后，就能传递抑制性信号，导致T细胞抑制，引起免疫麻痹。抗PD1和抗PDL1的单克隆抗体能阻断PD1的信号，解除T细胞的抑制，能够活化T细胞，允许T细胞对肿瘤细胞进行攻击。
<b>PDCD1LG2 基因</b>	PDCD1LG2基因编码PD-1蛋白的一种配体PD-L2（类似于PD-L1），参与T细胞激活的共刺激信号，对T细胞的增殖和γ干扰素的产生必不可少。与PD-1相互作用，可以通过阻滞细胞周期进程和抑制细胞因子的分泌而抑制T细胞的增殖。	PDL-PDCD1通路是一个重要的抗肿瘤通路，阻断该通路可增强T细胞增殖，增强抗肿瘤免疫。另外，有研究表明，PDL2可能在肺部免疫耐受中起着保护作用。动物实验表明，基因敲除或是用抗体封闭PDL2通路都会引起小鼠肺炎的加重。
<b>PDGFRA 基因</b>	PDGFRA为原癌基因，编码血小板源生长因子受体α，在器官发育、伤口愈合及肿瘤发展等方面起重要作用；其在胃肠道间质瘤（GIST）中有较大表达概率，常作为GIST	在突变的类型中，GIST中最常见的单发PDGFRA的突变是点突变D842V（62.6%），导致第842位天门冬氨酸为缬氨酸所取代；最常见的移码突变是缺失突变DIMH842-845和IMHD843-846，而这两种突变在蛋

	诊断的指标物质。	白表达上相同，占有 PDGFRA 突变的 14.9%。PDGFRA 外显子发生突变 GIST 病例对格列卫治疗敏感。
<b>PDGFRB 基因</b>	PDGFRB 基因编码血小板源生长因子受体 $\beta$ ，与 PDGFR $\alpha$ （PDGFRA 编码）同属于细胞表面酪氨酸激酶受体，为间叶细胞有丝分裂的生长调节因子，在胚胎发育、血管生成、细胞增殖与分化、细胞迁移及趋化性调控中具有重要作用。	慢性粒单核细胞白血病伴嗜酸性粒细胞增高中常见 PDGFRB 与白血病致病基因 ETV6 融合 t(5;12)(q33;p13) 形成 ETV6-PDGFRB 融合基因，能够引起克隆性骨髓细胞增殖，最终发展为急性髓细胞白血病。存在 PDGFRB 融合基因的白血病患者对伊马替尼等药物响应敏感，往往预后较好，研究表明 PDGFRB 在疾病诊断中可以作为一种预后指标和治疗靶标。
<b>PIK3CA 基因</b>	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 p110 $\alpha$ ，可参与细胞存活和凋亡等多种细胞生理功能的调节。	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。
<b>PTCH1 基因</b>	PTCH1 基因为抑癌基因，编码一种跨膜蛋白受体，参与胚胎结构形成和肿瘤发生。启动子区发生甲基化引起该基因表达沉默是 Hedgehog（HH）通路激活和肿瘤发生的关键；正常情况下此基因对平滑肌蛋白 SMO 具有抑制作用，当 PTCH1 基因发生突变时，失去对 SMO 基因的正常抑制作用，刺激细胞增殖，从而引起多种肿瘤的发生。	一部分胃癌发病中存在 PTCH1 基因甲基化、其 mRNA 的低表达及 Hedgehog 信号通路的异常激活，PTCH1 基因启动子区高甲基化是胃癌细胞 PTCH1 低表达主要原因之一，可望成为临床新的胃癌早期诊断标志物并可提示疾病的预后及转归。PTCH1 基因高表达还与胰腺癌、前列腺癌、皮肤鳞状细胞癌等的发生发展相关。PTCH1 在膀胱尿路上皮癌的表达下调，并可能与膀胱尿路上皮癌的发生、发展密切相关。
<b>PTEN 基因</b>	PTEN 基因是编码具有磷酸酶活性产物的抑癌基因，在细胞的分化、增殖和凋亡过程中起重要作用，并参与细胞的黏附和运动。其不仅能诱导细胞凋亡及抑制细胞有丝分裂，还能调节细胞黏附、转移、分化等。目前发现在多种恶性肿瘤组织和肿瘤细胞系中有 PTEN 基因的缺失或突变及蛋白表达异常。	肺癌患者中发生 PTEN 失活突变或功能缺失可引起 AKT 激活，导致 EGFR 突变型患者对厄洛替尼产生耐药。PTEN 表达也可预测曲妥珠单抗、EGFR 单抗及 EGFR-TKI 疗效，PTEN 低表达的患者，接受上述药物治疗预后较差。PTEN 可通过 PTEN-FAK 信号传导通路下调 FAK 及 p-FAK 表达抑制白血病细胞增殖、迁移及侵袭能力。PTEN 基因突变多为插入或缺失突变。
<b>PTPN11 基因</b>	PTPN11 基因编码一个非受体蛋白酪氨酸磷酸酯酶 SHP2，可在细胞因子、生长因子及激素等引发的下游通路中参与激活 RAS/MEK/ERK 信号的正调控，是一种原癌基因；同时是 JAK/STAT 信号通路的负调控因子。	PTPN11 基因突变常见为功能获得性突变。种系突变与 Noonan 综合征（NS）的发生相关。PTPN11 基因第 3 内含子 2460 位点 A 基因携带者能明显降低胃癌的发病风险，GG 基因型和 H.pylori 感染能增加胃癌的易感性。肝癌研究中显示 SHP2 蛋白则是一种抑癌基因，即 SHP2 过表达有助于保护肝细胞免受毒素的损害，并防止肝细胞死亡；SHP2 的缺失可引起肝癌的发生。
<b>RAF1 基因</b>	RAF1（c-Raf）作为致癌基因，是细胞信号传导通路“Ras/Raf-1/ERK/MAPK”中 Ras 家族的一个下游因子，参与细胞生长、分化、增殖、凋亡、恶性转化及转移等过程的调控。RAF1 突变与 Noonan 综合征 5 和 LEOPARD 综合征 2 的发生相关。	乳腺癌、肠癌、胃癌、肺癌、肝癌、食管癌、前列腺癌等多种组织肿瘤中存在 RAF1 的阳性表达。在肝细胞肝癌组织中 RAF1 的表达显著升高，对伴有癌栓、肿瘤较大且分化较差、属临床分期较晚的青壮年肝癌患者，RAF1 阳性表达较弱，生存期较短，预后较差。RAF1 是调控结肠癌组织血管生成的关键分子，与临床上肿瘤的



		大小、转移与否密切相关。
<b>RB1 基因</b>	<p>视网膜母细胞瘤（RB）是婴幼儿最常见的眼科肿瘤，也是一种致死性肿瘤。视网膜母细胞瘤基因1（RB1）是人类第一个分离克隆的抑癌基因，确认为视网膜母细胞瘤（RB）的唯一致病基因。RB1基因是细胞周期的负调控因子，通过与转录因子结合调节细胞增殖和分化所需基因的表达，从而维持细胞生长发育的平衡。RB1基因的突变不仅存在于视网膜母细胞瘤患者中，而且见于许多恶性肿瘤，如小细胞肺癌、骨肉瘤、膀胱癌、胰腺癌和乳腺癌等。大量研究表明，RB1的抑癌作用与其对细胞周期、细胞分化、细胞衰老、细胞凋亡和生长抑制等的调控是密切相关的。</p>	<p>RB1基因种系突变可引起遗传性的成视网膜细胞瘤RB。其突变类型包括点突变、缺失、插入、易位、剪接突变以及各种复杂突变，但不存在突变热点。大多数突变导致的RB是完全外显性，仅少数表现低外显率和低表达。RB1基因种系突变可发生在几乎整个基因组范围内。RB1 等位基因的体细胞突变可导致零散性单眼视网膜细胞瘤，包括杂合突变和CpG岛高甲基化。体细胞突变包括缺失（多个碱基甚至整个外显子或内含子）、点突变（如剪切位点突变），涉及启动子区域、外显子及内含子，如2381delG、2657delG、2379G&gt;T (E748X)等多种突变。19.4%的印度脑癌患者RB1基因的第1个内含子发生杂合性丢失，肢端黑色素瘤衍生细胞系出现RB1基因点突变（C1411T），90%以上的小细胞肺癌都存在 RB1基因的异常。RB1基因的种系突变和体细胞突变均可导致肉瘤的易感性，如软组织肉瘤和骨肉瘤。</p>
<b>RECQL4 基因</b>	<p>RECQL4 基因是 RecQ 解旋酶家族中的一员，为ATP依赖性DNA解旋酶，促进细胞周期G1-S和G2-M转换的进行，主要在胸腺和睾丸中表达，可与其他分子结合将双链DNA解旋成单链 DNA，调节染色体分离和维持基因组的完整性，其缺失易导致肿瘤、个体发育不全、早衰等多种症状。RECQL4是目前唯一一个与Rothmund-Thomson综合征（RTS）相关的基因。RTS是一种常染色体隐性遗传病，皮肤异色病，表现为毛发稀少，身材短小，骨骼和牙齿异常和白内障，易患病体质，特别是患骨肉瘤。</p>	<p>目前已公布了与RTS相关的28种由于第5-21外显子突变引起的 RECQL4 截短突变（种系突变），包括2269C&gt;T(Q757X)、3271C&gt;T (E1091X)、806G&gt;A (W269X)、5435C&gt;T(R1021W)、1650-1656delGGCCTGC、1473delT、IVS7+2delT、1573delT、2886delT、IVS17-2A&gt;C、1919delTCACAG等，其中剪接突变 IVS11-1G&gt;A 和无义突变 3401A&gt;T可能是导致患者临床表型的主要原因。突变导致RECQL4的表达下调，并且导致了RTS，患有RTS的人寿命较短，为易患癌体质，特别是骨肉瘤和皮肤癌。RECQL4 扩增表达与乳腺癌的发生相关。</p>
<b>RET 基因</b>	<p>RET原癌基因是钙粘素家族成员，编码一种跨膜的酪氨酸蛋白激酶受体，传递细胞生长和分化信号，参与细胞增殖、细胞迁移和细胞分化的调控，在神经嵴细胞发育过程中重要作用；RET基因突变与2A型和2B型多发性内分泌腺肿瘤、先天性巨肠症以及甲状腺髓样癌的发生相关。</p>	<p>约1.3%的肺癌中发生RET基因融合，尤其是肺腺癌，可单独突变诱发肺癌的发生。非小细胞肺癌总，由inv(10)(p11; q11)引起中10号染色体上驱动蛋白家族基因KIF5B和受体酪氨酸激酶基因RET之间形成的融合驱动基因 KIF5B-RET，导致RET原癌基因的高表达。NIH3T3细胞系研究显示，RET激酶抑制剂凡德他尼可抑制KIF5B-RET融合基因突变细胞的增殖。</p>
<b>RHOA 基因</b>	<p>RhoA是细胞内重要的信号转导分子，属于Rho亚家族成员中分子量为20-30 kDa的小G蛋白，与GTP结合时活化，又称Rho GTP酶。活化后的RhoA的酶通过信号通路参与和调节包括微丝(microfilament, MF)和微管(microtubule, MT)在内的细胞骨架的重</p>	<p>研究发现，RhoA蛋白在乳腺癌、膀胱癌、卵巢癌和胃癌等组织中的表达水平显著高于正常组织。激活的RhoA可调控细胞骨架改变，RhoA蛋白表达异常导致MF（微丝）重排或MT（微管）破坏，直接影响细胞的生理功能，参与诱导细胞癌变及肿瘤细胞增殖、入侵、转移、屏障功能和凋亡等多种生命活动。RhoA介导的</p>

	排等过程。	细胞骨架调控网络在肿瘤发生发展及入侵转移过程中发挥了重要作用。
<b>RICTOR 基因</b>	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白mTOR，存在两种不同复合体，其中一个为 mTORC2（mTOR-rictor）。mTORC2可能与细胞的骨架形成和细胞存活相关。对Rictor功能的认识尚处于起始阶段。mTORC2可直接磷酸化PI3K通路下游重要效应器AKT。	mTORC2对前列腺癌细胞的存活是必须的，敲除rictor显著地抑制了细胞的生长，mTORC2是治疗前列腺癌有希望的靶目标。mTORC2在白血病细胞的生长中发挥关键作用。mTORC2可能在乳腺癌发生与进展中起重要作用。
<b>RNF43 基因</b>	RNF43是最近发现的环指蛋白家族新成员，其首先在直肠癌中被发现。肿瘤抑制因子RNF43是一种诱导Wnt受体内吞的干细胞E3连接酶。RNF43在胰腺囊性肿瘤细胞中经常会发生突变，导致失活，从而使Wnt信号通路的活性增强，促进肿瘤的发展。	分析98例肝癌肝移植患者的RNF43表达状况与临床病理指标的相关性，结果RNF43在肝癌临床样本及细胞株中相对于正常肝细胞表达普遍增高，且其表达水平和肿瘤脉管侵袭、病理分期及分化程度具有明显相关性。有文献报道，RNF43失活突变常出现在微卫星不稳定性MSIH的结直肠癌和子宫内膜癌中，发生率分别为79.7%、50.7%，可激活wnt信号通路，常与APC失活突变互斥(但不绝对互斥)。另也有研究表明RNF43失活也高发于MSIH的胃癌病例。
<b>ROS1 基因</b>	ROS1是胰岛素受体家族的一种受体酪氨酸激酶。ROS1重排最早在胶质母细胞瘤中被发现，位于6号染色体上。近年来，ROS1融合基因被认为是NSCLC的驱动基因。	ROS1重排现象常见于年轻、从未吸烟或轻度吸烟的肺癌患者，此外ROS1重排通常不与其他致癌驱动基因突变重叠。在肿瘤患者中，原癌基因形式的ROS1被看做是激活与恶性肿瘤形成相关的下游信号通路物质。
<b>RPTOR 基因</b>	又称Raptor。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白mTOR，存在两种不同复合体，其中一个为 mTORC1（mTOR-raptor）。当mTORC1信号通路正常运作之时，它能够感知细胞内可利用的营养物质，尤其是氨基酸的数量，基于营养物质水平来限制细胞生长。	mTORC1的一个SNP位点rs1883965 G>A可明显提高食管鳞状细胞癌患病风险。mTORC1主要调节细胞的生长、凋亡、代谢、自噬。Raptor 在肿瘤的发生发展中起重要作用，这一信号通路在大约50-80%的癌症中过度活跃，驱动了肿瘤细胞生长和增殖
<b>SMAD4 基因</b>	SMAD4是TGFβ-SMAD信号通路下游的重要因子，是TGFβ信号的胞内 I 型受体信号转导信使，介导TGF-β信号途径调控细胞生长和分化。	90%的胰腺癌存在SMAD4等位基因缺失，基因内部突变占20%。SMAD4突变可影响TGF-β信号途径对靶基因转录的调控。在非小细胞肺癌（NSCLC）中SMAD4 蛋白表达明显下降，与NSCLC的病理分期相关，且预后较差。
<b>SMARCA4 基因</b>	SMARCA4蛋白属于ATP依赖性染色体重组复合体SWI-SNG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，可调控致癌蛋白CD44的表达。	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。
<b>SMO 基因</b>	平滑肌蛋白（Smo）蛋白是一种G蛋白偶联受体；作为Sonichedeghog信号通路中的	目前已有研究证实Smo的功能获得性突变可以诱发人类基底细胞癌的发生，在家族性和散发性基底细胞癌中

	信息转换器，它能够把细胞外的Shh信号转换成细胞内的Gli1信号，从而启动细胞核内基因的转录，对Sonichedgehog信号通路具有激活作用。	Smo的突变率为20%，其现成为了一种已获批的皮肤基底细胞癌治疗药物的靶点。皮肤癌组织中常见错义突变多态性位点有W535L和R562Q。
<b>SOX2 基因</b>	SOX2 基因位于SOX2OT基因的内含子区内，编码蛋白属于SRY相关HMG-同源盒（SOX）家族转录因子，参与胚胎发育及细胞命运的决定；参与中枢神经系统干细胞的维持，及胃部基因表达调控。该基因突变与视神经发育不良及小眼综合征相关。	SOX2基因在肺部和食道鳞状细胞癌中特别活跃。对食道和气管的发育来说，SOX2在重新程序化成熟细胞、使之成为干细胞的过程中发挥重要作用。27%小细胞肺癌SCLC样本发现存在SOX2基因扩增，这意味着SOX2基因作为致癌基因在SCLC中扮演重要角色。SOX2在恶性胶质瘤普遍高表达，其阳性表达率为6%-66%。
<b>SRC 基因</b>	目前已发现至少9种SRC基因。由于这些基因所产生的mRNA有不同的处理加工过程，所以有至少14种不同的蛋白质产生。c-Src可在大多数细胞中发现，含量低；但是，在某些类型的恶性肿瘤中被过度表达，比如人类神经母细胞瘤、小细胞性肺癌、结肠癌、乳腺癌、横纹肌肉瘤。	许多直接的证据证明c-Src与人类癌症密切相关，如乳腺癌、肝癌和结肠癌等。在恶性肿瘤细胞中c-Src大量聚集在核周，而在正常的细胞内c-Src相对均匀的散布于细胞质内。已发现c-Src在结肠癌中活性极高，尤其是在肿瘤转移到肝脏中后。与正常乳腺组织相比,c-Src在人乳腺癌中的活性提高了4-30倍。
<b>STK11 基因</b>	Petuz-Jeghers综合征（PJS）是一种常染色体显性遗传降疾病，具有明显的胃肠道多发错构瘤性息肉以及恶性肿瘤易感性。STK11基因（也称LKB1基因）位于染色体19p13.3，为一种抑癌基因，编码一种丝苏氨酸蛋白激酶，在体内广泛表达，只有与STRAD及MO25结合形成一种完整的复合物才能发挥正常的生物学效应，涉及细胞代谢、细胞凋亡和DNA损伤响应。	非小细胞肺癌中含有STK11频发性体细胞突变，导致STK11蛋白的失活，促进肺癌发生、发展和转移，进而可能发展为鳞状细胞癌。在中国人PJS患者中STK11基因突变的检出率为三分之一。突变位点比较广泛，三分之二集中在第1外显子。两代以上发病的家系突变率为66.7%，散发病例突变率为16.7%。STK11蛋白激酶的第84位形成了终止密码子且在第354位出现氨基酸的置换，这类突变导致其蛋白功能的改变有待深入研究。
<b>TERC 基因</b>	端粒酶是一种通过在端粒末端添加TTAGGG重复序列来维持端粒末端的核糖核蛋白聚合酶。该酶由两部分组成，蛋白部分（TERT）具有逆转录酶活性，RNA部分作为端粒重复序列的模板。TERC基因是一个RNA基因，负责编码端粒酶的RNA组分，定位于3q26.3。	端粒酶的表达在细胞衰老的过程中起作用，动物体出生后，端粒酶的表达常呈现抑制状态，导致端粒的逐步缩短。体细胞端粒酶表达的失调可能参与肿瘤的发生，在包括宫颈癌在内的多种人类的肿瘤细胞中，TRET和TERC常常出现拷贝数扩增，可使肿瘤细胞获得生长优势。有研究发现，TERC的变异与胰腺癌和多发性骨髓瘤的发生风险相关。在非小细胞肺癌中，TERC的拷贝数扩增与鳞状细胞癌的发生具有强关联。
<b>TERT 基因</b>	TERT是一个癌症相关基因，负责编码端粒酶活性的限制组分hTERT，为维持端粒稳定所必需，帮助保护染色体两端，维持细胞寿命。端粒酶的活化是细胞永生和肿瘤形成的关键步骤。在原发性肿瘤、癌细胞系和永生细胞系中，TERT基因的表达水平与端粒酶的活性一致，表现为基因扩增表达，并与	急性T淋巴细胞白血病中，c-MYC基因与TERT基因表达均增高且存在正相关。TERT基因非编码区域发生突变可能是大多数黑色素瘤的根源。71%的黑色素瘤TERT启动子区域发现两个体细胞突变C228T和C250T。相比于已知的黑色素瘤BRAF和RNAS基因编码区突变，这两种新突变更为常见。突变导致TERT启动子区域出现了一些特异性转录因子的新结合位点，TERT启动子转录



	端粒酶的活化过程密切相关。癌基因 c-myc、核转录因子 SPI、人乳头状瘤病毒（HPV）16 E6 基因和类固醇激素参与 TERT 转录的激活。	活性增高，提高了 TERT 基因的表达，驱动黑色素瘤形成。TERT 启动子突变驱动的条件性复制腺病毒转移性发生在人成视网膜细胞瘤中，结合单纯疱疹病毒胸苷激酶-更昔洛韦（HSVtk-GCV）基因治疗，能够为治疗 RB 提供新的方法。宫颈癌中 TERT 基因过表达。
<b>TET2 基因</b>	TET2 基因作为一种抑癌基因，其编码产物属于 TET 家族成员之一，可能在细胞生长和分裂过程中行使肿瘤抑制作用，阻止细胞增殖失控。TET2 基因突变可发生于骨髓极早期造血干细胞（CD34+CD38-细胞）中，导致造血干细胞的分化及增殖的异常，引起血小板增多症、红细胞增多症、原发性骨髓纤维化疾病，并与骨髓来源的恶性肿瘤密切相关。	TET2 基因位于急性髓细胞白血病（AML）伴随的易位断裂点 4q24 上，这些易位包括 t(3;4)(q26;q24)、t(4;5)(q24;p16) 和 del(4)(q23q24)。国内研究结果显示 TET2 基因在急性髓细胞白血病（AML）患者中的突变率为 13.54%，且 TET2 基因突变易与 NPM1 基因突变共存。AML 中 TET2 基因突变率明显低于其在骨髓增生异常综合征（MDS）和慢性粒-单核细胞性白血病（CMML）中的突变率。突变导致 TET2 mRNA 表达降低。非 M3 型 AML 患者中发生 TET2 基因突变的患者其第一次化疗 CR 率及 2 年总生存期 OS 率均低于未发生突变者，提示 TET2 基因突变在初治非 M3 型患者中可能是预后不良的分子学标志。
<b>TGFBR2 基因</b>	TGFBR2 基因编码蛋白属于 II 型丝氨酸的激酶受体家族，是 TGF- $\beta$ 信号传导通路的直接接受者。作为抑癌基因，TGFBR2 的截短突变和表达下调共同使 TGF- $\beta$ 信号传导通路失活，导致相应的细胞失去生长抑制并促进肿瘤形成。	TGFBR2 功能失活可能与 TGFBR2 自身磷酸化和对 TGFBR1 磷酸化障碍而致。TGFBR2 的表达下调可能与 NSCLC 的发生或发展相关。TGFBR2 G875A 多态与中国汉族人群胃癌遗传易感性有关。TGFBR2 的启动子区域易于突变，使 TGFBR2 低表达，影响 TGF $\beta$ 信号的正常下传。
<b>TOP1 基因</b>	DNA 拓扑异构酶催化超螺旋 DNA 解链，并在 DNA 复制、转录和重组中发挥重要作用，同时还可以改变 DNA 立体构象。真核生物 DNA TOP1 是高度保守的，它的功能受抑制时将导致 DNA 双链断裂、堆积，造成细胞死亡，是许多细胞生物发育过程中必需的酶，控制基因活性。	治疗性急性髓细胞白血病和治疗性相关骨髓增生异常综合征中发现染色体 t(11;20)(p15;q11) 断裂易位，引起 TOP1 基因与核孔蛋白 98 基因（NUP98）发生融合。TOP1 DNA 结合区域 Y723 附近基因突变，及突变（D533G）以及 1463 位核苷酸多态性 c.1463G>A（E418K）可引起 TOP1 表达和活性下降，导致白血病细胞株系对拓扑酶抑制剂喜树碱类药等产生耐药性。
<b>TOP2A 基因</b>	TOP2A 基因编码 $\alpha$ 型 DNA 拓扑异构酶，调控转录过程中 DNA 的局部拓扑结构，参与 DNA 转录和翻译过程中的染色体浓缩、染色体分离和扭曲应力的减少等。TOP2A 酶是多种抗癌药物的靶标，而 TOP2A 基因存在多个与抗癌药物耐药性相关的突变。	研究表明 Topo II 酶活性降低或表达水平降低都会造成 Topo II 抑制剂药物的耐药。临床研究显示：TOP2A 高表达患者使用依托泊苷效果较好，低表达患者对依托泊苷药物耐药。存在 TOP2A 基因异常的患者预后更差。对于乳腺癌患者的研究表明，TOP2A 基因的病人预示着更短的无复发生存期，其中 TOP2A 缺失的病人预后更差。
<b>TP53 基因</b>	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 缺失失活与半数以上（约 60%）癌症的发生发展密切相关。TP53 基因突变多为错义突变，最常发生于位于 5、6、7、8 外显子的保守区。遗传性 TP53 突变能够引发 Li-Fraumeni 综合征（LFS）。TP53 突变还发生于



病人姓名：励银法

报告日期：2016 年 02 月 22 日

	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。	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。
<b>TSC1 基因</b>	TSC1基因是一种抑癌基因，种系突变能够引发结节状硬化症（TSC），即多发性错构瘤，临床表现包括1型多发性神经纤维瘤和2型多发性神经纤维瘤，以及小脑及脊髓血管瘤症，部分TSC患者可发展成为肾细胞癌。	结合已知点突变的致病性信息几乎所有致病性 TSC1突变都是由于突变破坏了蛋白N端结构域的折叠。TSC1基因种系突变能够引发结节状硬化症，没有错义突变记载，存在生殖细胞镶嵌现象。目前已发现有300多种TSC1基因突变，基因突变热区不明显，基因型与表型之间的联系也尚未明确。
<b>TSC2 基因</b>	TSC2作为肿瘤抑制因子，在细胞生长和增殖过程中起关键性的调节作用。生长因子刺激的 PI3K-Akt信号通路通过磷酸化马铃薯球蛋白（TSC2）调控下游效应因子，影响细胞的生长和增殖。TSC2突变与肺淋巴管平滑肌瘤发生有关。	TSC2基因种系突变做为错义突变，基因组大片段缺失发生率<10%，约2/3突变产生截短蛋白。约2/3的肾部血管肌脂瘤中发生TSC2杂合缺失性体细胞突变，以及可见于女性散发性肺淋巴管平滑肌瘤。结节性硬化症TSC2致病性突变包括无义突变、移码突变、18bp缺失突变，其后密码子发生移位。
<b>TYMS 基因</b>	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。	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。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。TYMS基因多态性影响其mRNA的稳定和翻译效率，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。
<b>UGT1A1 基因</b>	UGT1A1 基因编码UDP-葡萄糖醛酸基转移酶，参与类固醇、胆红素、激素和药物等葡萄糖苷酸化代谢过程。UGT1A1基因突变可导致Crigler-Najjar综合征和Gilbert综合症(先天性非溶血性黄疸)的发生。	突变纯合子UGT1A1灭活SN-38的能力则仅是野生型的35%，因此更容易产生毒副作用。美国FDA要求在伊立替康药品标签上加入警示，建议患者在使用伊立替康前应检测是否带有UGT1A1*28突变。
<b>VEGFA 基因</b>	VEGFA（即VEGF基因）是血管生成的主要调控因子，特异性地作用于血管内皮细胞，具有促进脉管内皮细胞增殖、增加血管通透性，促进细胞迁移和抑制细胞凋亡功能。	VEGFA的高表达与肿瘤的生长、浸润和转移有很大相关性，影响肿瘤的预后。VEGFA基因突变还与增生性和非增生性糖尿病视网膜病变相关。
<b>XRCC1 基因</b>	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，同DNA聚合酶一起进行BER。	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。