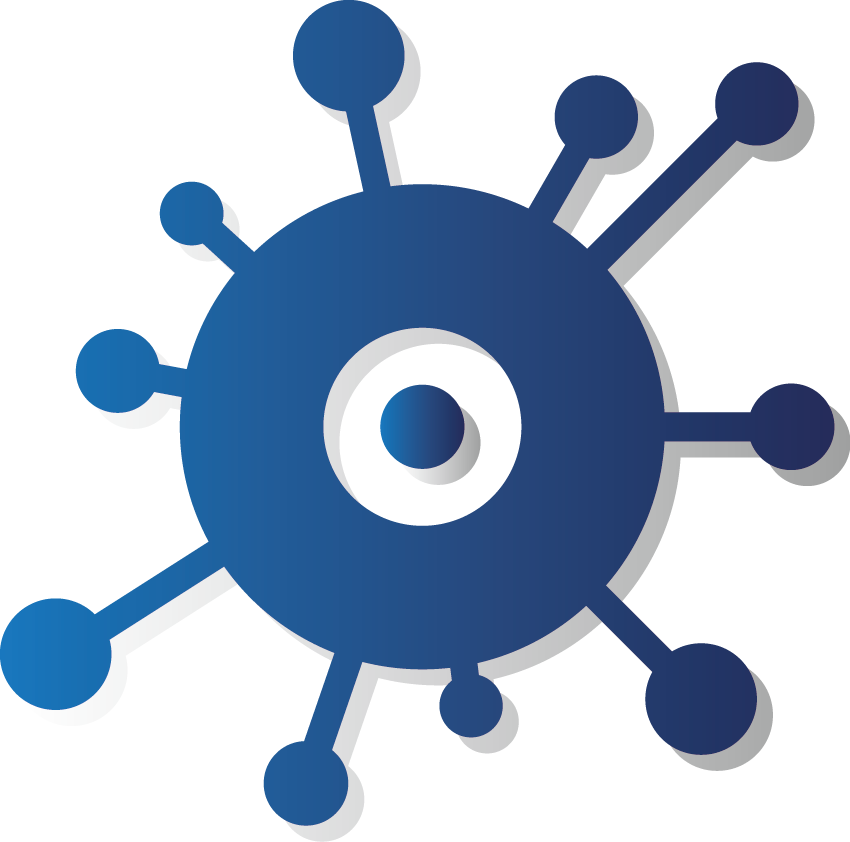
**肿瘤个体化用药**

（550基因Plus）

基因检测报告





**目 录**

Contents

[样本信息 1](#_Toc1836627711)

[检测项目 1](#_Toc271996799)

[检测结果小结 2](#_Toc1604999977)

[检测结果及用药提示 3](#_Toc692523472)

[ 靶向药物用药提示 3](#_Toc2028110811)

[ 免疫药物用药提示 7](#_Toc1597955293)

[ 肿瘤遗传风险提示 14](#_Toc404120069)

[基因检测结果解析 16](#_Toc1702707869)

[ 靶向药物检测解析 16](#_Toc44074361)

[ 肿瘤遗传风险解析 18](#_Toc2023410759)

[ 化疗药物检测解析 19](#_Toc2061076268)

[附录 22](#_Toc1597610166)

[样本质控情况 22](#_Toc1046021521)

[常见靶向药物相关基因检测列表 23](#_Toc1182569105)

[靶向突变基因信号通路解析 30](#_Toc477794750)

[癌症相关的基因背景介绍 39](#_Toc855007117)

[检测基因列表 57](#_Toc1291533342)

[检测流程 58](#_Toc36175118)

[参考文献 59](#_Toc257336125)

# 样本信息

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 姓名：{{ name }} | 送检医院：{{ hospital }} | 样本条码：{{ src\_code }} |
| 性别：{{ gender }} | 送检科室：{{ department }} | 样本编号：{{ sample\_id }} |
| 年龄：{{ age }} 岁 | 送检医生：{{ doctor }} | 门诊/住院号：{{ admission\_number }} |
| 联系电话：{{ phone }} | 样本类型：{{ sample\_type }} | 送检时间：{{ send\_date }} |
| 临床诊断：{{ diagnosis }} | 订单编号：{{ order\_code }} | 接收时间：{{ receive\_date }} |

# 检测项目

|  |  |
| --- | --- |
| **基因变异检测** | 本产品涵盖了多种实体瘤的靶向治疗相关基因（172个），免疫治疗相关基因（14个）、DDR通路相关基因（69个）、基因融合/重排相关基因（38个）和化疗相关基因（78个）。检测内容包含点突变、插入/缺失、拷贝数变异和基因融合/重排，可预测相关靶向药物和免疫治疗药物的疗效，同时也检测化疗相关多态性位点，可预测常见化疗药的疗效和副作用。 |
| **微卫星不稳定性检测** | 包含15个微卫星位点，判断微卫星不稳定性，预测免疫治疗疗效。 |
| **肿瘤突变负荷检测** | 分析肿瘤细胞的突变负荷，预测免疫治疗疗效。 |
| **肿瘤遗传易感性筛查** | 68个遗传性肿瘤相关致病基因的检测，预测肿瘤遗传风险。 |

注：检测基因列表见附录。

# 检测结果小结

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **检测类型** | **检测结果** | | |
| **变异位点** | | **突变频率%** |
| 靶向用药指导 | **一级变异 {{ level1\_var\_number }}个** | | |
| {%tr for a in level1\_var\_dict %} | | |
| {{ a.mutation }} | {{ a.HGVSc\_x }} | {{ a.AF }} |
| {%tr endfor %} | | |
| {%tr for a in level1\_fusion\_dict %} | | |
| {{ a.Fusion }} Fusion  {{ a.position }} | | |
| {%tr endfor %} | | |
| **二级变异 {{ level2\_var\_number }}个** | | |
| {%tr for a in level2\_var\_dict %} | | |
| {{ a.mutation }} | {{ a.HGVSc\_x }} | {{ a.AF }} |
| {%tr endfor %} | | |
| {%tr for a in level2\_fusion\_dict %} | | |
| {{ a.Fusion }} Fusion  {{ a.position }} | | |
| {%tr endfor %} | | |
| **三级变异 {{level3\_var\_number}}个** | | |
| 肿瘤突变负荷（TMB） | **{{ TMB\_result }} Muts/Mb（{{ TMB\_type }}）** | | |
| 微卫星不稳定性（MSI） | **{{ MSI\_result }}%（{{ MSI\_type }}）** | | |
| 肿瘤遗传风险检测 | **{% if germline\_num\_dict %}共{{germline\_num\_dict.all\_num}}个（{{germline\_num\_dict.pathogenic}}） {% endif%}** | | |
| {%tr for a in germline\_var\_dict %} | | |
| {{ a.mutation }}  {{ a.HGVSc\_x }}  {%tr endfor %} | | |
| 样品总体质量评估 | 合格 | | |

1. 检测结果仅供医生参考，不作为临床诊断的依据。
2. 检测结果仅对本样本负责。

# 检测结果及用药提示

## 靶向药物用药提示

### 一级变异检测结果 {% if level1\_var\_dict or level1\_fusion\_dict %}

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因及变异** | | **频率(%)** | **证据等级** | **敏感** | **耐药** | **预后** |
| {%tr for a in level1\_var\_dict %} | | | | | | |
| {%tr for n in a.证据敏感耐药 %} | | | | | | |
| {{ a.mutation }}{% vm %} | {{ a.HGVSc\_x }}{% vm %} | {{ a.AF }}{% vm %} | {{ n.证据等级 }} | {{ n.敏感 }} | {{ n.耐药 }} | {{ a.prognosis }}{% vm %} |
| {%tr endfor %} | | | | | | |
| {%tr endfor %} | | | | | | |
| {%tr for a in level1\_fusion\_dict %} | | | | | | |
| {%tr for n in a.证据敏感耐药 %} | | | | | | |
| {{ a.Fusion }}  Fusion {% vm %} | {{ a.position }}{% vm %} | | {{ n.证据等级 }} | {{ n.敏感 }} | {{ n.耐药 }} | {{ a.prognosis }}{% vm %} |
| {%tr endfor %} | | | | | | |
| {%tr endfor %} | | | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因及变异** | | **频率(%)** | **证据等级** | **敏感** | **耐药** | **预后** |
| - | - | - | - | - | - | - |

{% endif %}

### 二级变异检测结果 {% if level2\_var\_dict or level2\_fusion\_dict %}

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因及变异** | | **频率(%)** | **证据等级** | **敏感** | | **耐药** | | **预后** |
| {%tr for a in level2\_var\_dict %} | | | | | | | | |
| {%tr for n in a.证据敏感耐药 %} | | | | | | | | |
| {{ a.mutation }}{% vm %} | {{ a.HGVSc\_x }}{% vm %} | {{ a.AF }}{% vm %} | {{ n.证据等级 }} | | {{ n.敏感 }} | | {{ n.耐药 }} | {{ a.prognosis }}{% vm %} |
| {%tr endfor %} | | | | | | | | |
| {%tr endfor %} | | | | | | | | |
| {%tr for a in level2\_fusion\_dict %} | | | | | | | | |
| {%tr for n in a.证据敏感耐药 %} | | | | | | | | |
| {{ a.Fusion }}  Fusion {% vm %} | {{ a.position }}{% vm %} | | {{ n.证据等级 }} | | {{ n.敏感 }} | | {{ n.耐药 }} | {{ a.prognosis }}{% vm %} |
| {%tr endfor %} | | | | | | | | |
| {%tr endfor %} | | | | | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因及变异** | | **频率(%)** | **证据等级** | **敏感** | **耐药** | **预后** |
| - | - | - | - | - | - | - |

{% endif %}

**注：**

1.参考2017年ASCO，AMP，CAP联合发布的《癌症序列变异解释和报告指南》，将报出的变异分为三级，变异和证据分级说明如下：

**一级变异：**在治疗，预后或诊断方面具有强临床意义的基因变异为一级变异。一级变异对应A级和B级两种不同等级的证据支持。

**A级证据：**该变异被FDA批准或收录进NCCN临床实践指南等专业指南中对某种特定类型的肿瘤可预测治疗响应性或耐药，或对某些类型的肿瘤具有诊断/预后意义。

**B级证据：**该变异虽未被FDA批准或专业指南收录，但基于较好的研究达成的专家共识或被反复验证的或能被不同研究组所重复的小样本研究，可预测治疗响应性或耐药，或具有诊断/预后意义。

**二级变异：**在治疗，预后或诊断方面具有潜在临床意义的基因变异为二级变异。二级变异对应 C 级，D 级和 E 级三种不同等级的证据支持。

**C级证据：**在此癌种里检出的变异仅被FDA批准或收录进NCCN临床实践指南等专业指南中用于对另一不同癌种预测治疗响应性或耐药，或来自癌症研究性治疗，回顾性研究，Ⅱ/Ⅲ期临床试验等某些临床证据。C级证据还包括该变异基于大量小样本研究的部分共识，具有一定的诊断/预后意义。

**D级证据：**来自Ⅰ期临床试验或少数病例报告研究。来自临床前研究，细胞/动物实验结果。

**三级变异：**在治疗，预后或诊断方面临床意义未知或从未在任何癌症中报道过的基因变异为三级变异（见未知临床意义或无相关靶向用药的基因突变）。此类变异缺乏让人信服的癌症相关性的证的报道，且不应在总体人群或特定亚群数据库，泛癌症或肿瘤特异性变异数据库中有显著的等位基因频率。

1. 预后分析基于TCGA数据库中本癌种相关病例的预后数据进行分析得到。

较差：相较于该基因未发生突变的患者，该基因发生变异的患者预后更差。

较好：相较于该基因未发生突变的患者，该基因发生变异的患者预后更好。

/：相较于该基因未发生突变的患者，该基因发生变异的患者预后没有显著差异

### 未知临床意义或无相关靶向用药的基因突变 {% if level3\_var\_dict %}

| **基因名称** | **检测结果** | **突变类型** | **突变丰度** |
| --- | --- | --- | --- |
| {%tr for a in level3\_var\_dict %} | | | |
| {{ a.SYMBOL\_x }} | {{ a.mutation }}  {{ a.HGVSc\_x }} | {{ a.Consequence\_cn }} | {{ a.AF\_x }} % |
| {%tr endfor %} | | | |

**{% else %}**

| **基因名称** | **检测结果** | **突变类型** | **突变丰度** |
| --- | --- | --- | --- |
| - | - | - | - |

{% endif %}

**注：**

1.未知临床意义的基因突变是指在出具报告时文献尚未报道，或者是突变意义已经明确但是无相关的靶向用药信息，或者是该突变意义不明确，可能存在潜在的临床意义。

2.突变类型说明：

|  |  |
| --- | --- |
| 突变类型 | 说明 |
| 转录区域缺失 | 特征消融，其中删除的区域包括转录特征 |
| 受体剪接变异 | 改变内含子 3' 末端的 2 个碱基区域的剪接变异 |
| 供体剪接变异 | 改变内含子 5' 末端的 2 个碱基区域的剪接变异 |
| 无义变异 | 一种序列变异，密码子中至少一个碱基发生变化，导致过早出现终止密码子，转录区域缩短 |
| 移码变异 | 由于插入或删除的核苷酸数目不是3的倍数，导致翻译阅读框中断的一种序列变异 |
| 终止密码子缺失 | 一种序列变异，终止密码子（终止）中至少一个碱基发生了变化，导致转录区域延长 |
| 起始密码子缺失 | 至少改变标准起始密码子的一个碱基的密码子变异 |
| 转录区域扩增 | 包含转录本区域的特征扩增 |
| 框内插入 | 在编码序列中插入碱基的框内非同义变异 |
| 框内缺失 | 从编码序列中删除碱基的框内非同义变异 |
| 错义变异 | 一种序列变异，改变一个或多个碱基，产生不同的氨基酸序列，但长度保持不变 |
| 蛋白编码区变异 | 预测会改变编码序列中编码的蛋白质的序列变异 |
| 剪接区域变异 | 在剪接位点区域内发生变化的序列变异，主要位于外显子的 1-3 个碱基内或内含子的 3-8 个碱基内 |
| 未完全注释转录本的终止密码子变异 | 一种序列变异，其中不完全注释的转录本的最终密码子中至少有一个碱基发生了变化 |
| 起始密码子保留变异 | 一种序列变异，起始密码子中至少有一个碱基发生了变化，但起始位置保持不变 |
| 终止密码子保留变异 | 一种序列变异，终止密码子中至少有一个碱基发生了变化，但终止子保持不变 |
| 同义变异 | 编码的氨基酸没有改变的序列变异 |
| 编码序列变异 | 改变编码序列的序列变异 |
| 成熟miRNA序列变异 | 位于成熟 miRNA 序列的转录本变异 |
| 5'UTR变异 | 5' UTR 的 UTR 变异 |
| 3'UTR变异 | 3' UTR 的 UTR 变异 |
| 非编码转录本外显子区变异 | 改变非编码转录本中非编码外显子序列的序列变异 |
| 内含子区变异 | 在内含子中发生的转录本变异 |
| NMD转录本变异 | 一种转录本变异，是 NMD 的靶标 |
| 非编码RNA基因变异 | 非编码 RNA 基因的转录本变异 |
| 基因上游变异 | 位于基因 5' 端的序列变异 |
| 基因下游变异 | 位于基因 3' 端的序列变异 |
| 转录因子结合位点缺失 | 缺失区域包括转录因子结合位点的一种特征消融 |
| 转录因子结合位点扩增 | 包含转录因子结合位点的区域的特征扩增 |
| 转录因子结合位点变异 | 位于转录因子结合位点内的序列变异 |
| 调控区域缺失 | 特征消融，其中缺失区域包括一个调节区域 |
| 调控区域扩增 | 包含调节区域的区域的特征扩增 |
| 功能延伸变异 | 相对于参考序列，导致基因组特征延伸的序列变异 |
| 调控区变异 | 位于调控区内的序列变异 |
| 功能缺失变异 | 相对于参考序列，导致基因组特征减少的序列变异 |
| 基因间区变异 | 位于基因之间的基因间区域的序列变异 |

## 免疫药物用药提示

### 肿瘤突变负荷（TMB）检测结果

|  |  |
| --- | --- |
| **检测项目** | **检测结果** |
| 肿瘤突变负荷（Tumor mutation burden,**TMB**） | {{ TMB\_result }} Muts/Mb（{{ TMB\_type }}） |

|  |  |
| --- | --- |
| **{{ TMB\_image }}** | 图1.TMB 在本类癌种人群中的频率分布图  根据大数据统计结果，肿瘤突变负荷数据分布如左图蓝线部分所示，横坐标为每Mb测序数据中突变数目，即突变负荷；纵坐标为概率密度函数值: 密度图峰值为大多数人TMB值的集中位置。红色虚线表示本次检测中该样本的TMB值及其在大数据TMB分布中所处的位置，黑色虚线为阈值。  注：该分布图仅提供该样本在本癌种类型人群中TMB的分布位置。 |

**TMB结果说明：**

肿瘤突变负荷（TMB）指肿瘤基因组中平均1Mb范围内所包含的基因变异数量（非同义突变、插入/缺失）。TMB可以由多种因素影响，包括但不限于紫外照射[PMID: 15748635; PMID: 23875803]，吸烟[PMID: 12379884; PMID: 25765070]、POLE/POLD1基因突变[PMID: 23636398; PMID: 23447401; PMID: 24583393; PMID: 22810696; PMID: 25568919]和微卫星不稳定（MSI）[PMID: 23636398; PMID: 22810696; PMID: 25568919]等因素。

2015年有研究结果表明，非小细胞肺癌中突变负荷与抗PD-1药物（Pembrolizumab）疗效有关，突变负荷越高，获益越明显[PMID: 25765070]。2016、2017年在抗PD-L1药物（Atezolizumab）治疗晚期尿路上皮癌的研究也显示，TMB可以作为一个非常好的预后标志物，突变负荷越高，预后越好[PMID: 26952546, PMID: 27939400]。此外，2016年的另一项对于黑色素瘤使用抗PD-1/PD-L1药物治疗的研究也显示，基于靶向捕获型NGS与全外显子NGS检测TMB具有高度一致性，且TMB对于抗PD-1/PD-L1的预后具有很好的预测效果[PMID: 27671167]。2016年有研究表明基于靶向捕获型NGS检测的研究结果也显示TMB可以作为抗PD-1/PD-L1抗体治疗的潜在预后指标[JClinOncol34,2016（suppl;abstr9017）]。对中国人群肺腺癌患者的研究结果显示，TMB较高的患者具有更短的生存期[PMID: 27009843]。目前已上市的免疫抑制剂相关的药物包括anti-CTLA4，anti-PD-1和anti-PD-L1三大类药物，其中抗PD-1/PD-L1类药物已经有7个药物获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，8个药物获得国家药品监督管理局（NMPA）批准上市，详细获批适应症情况请参考本单元最后的药物列表。

**注：**

1. 不同的检测技术和测序区域，其对应的TMB阈值标准不完全相同，本次检测结果参考本机构长期积累的中国人群TMB数据库，采用四分位法划定的不同癌种的TMB阈值。
2. 本检测仅限于基因水平的突变检测，未进行PD-L1表达量检测。

### 肿瘤突变负荷（TMB）检测临床意义

|  |
| --- |
| 帕博利珠单抗（Keytruda，K药）单药治疗tTMB-H（组织TMB≥10个突变/Mb），既往治疗后疾病进展且没有满意替代治疗方案的不可手术或转移性的成人和儿童实体瘤患者（tTMB-H的中枢神经系统癌症的儿童除外）（FDA批准）。这标志着TMB成为继MSI/dMMR后第二个泛实体瘤免疫治疗伴随诊断生物标志物。该适应症的获批是依据KEYNOTE-158临床试验结果：在790例可评估的患者中，102例（13％）是tTMB-H（TMB≥10个突变/Mb）的患者。这些tTMB-H患者的ORR为29％，完全缓解率（CR）为4％，部分缓解率（PR）为25％。未达到中位DOR，反应持续时间≥12个月的患者占57％，反应持续时间≥24个月的患者占50％（NCT02628067）。 |
| 一项纳入66例接受帕博利珠单抗单药或联合化疗的一线治疗的mNSCLC患者的临床研究结果表明，bTMB-H（TMB≥16个突变/Mb）的患者中位PFS显著高于bTMB-L（TMB<16个突变/Mb）的患者（14.1vs.4.7月；P＜0.001）；bTMB-H的患者中位OS尚未达到，而bTMB-L的患者中位OS为8.8个月（P=0.061）（NCT03047616）。 |
| 临床研究数据表明，实体瘤患者的TMB值与免疫检查点药物抑制剂治疗的疗效相关，TMB值高的患者对免疫检查点药物抑制剂治疗的应答高于TMB值低的患者。CheckMate026临床试验结果表明，TMB值高的非小细胞肺癌（NSCLC）患者纳武利尤单抗（Nivolumab）治疗组客观缓解率（ORR）较标准化疗治疗组显著提高（ORR，47%vs28%），无进展生存期显著延长（PFS，9.7月vs5.8月）（NCT02041533）。 |
| 2017年发表在新英格兰杂志的研究总结了27种实体瘤（皮肤鳞状细胞癌、结直肠癌（d-MMR）、黑色素瘤、皮肤Merkel细胞癌、尿路上皮癌、非小细胞肺癌（鳞癌）、非小细胞肺癌（非鳞癌）、头颈部肿瘤、宫颈癌、子宫内膜癌、肝癌等）TMB值与免疫检查点药物抑制剂治疗ORR的相关性。这项研究的结果表明，TMB值与免疫检查点药物抑制剂治疗ORR存在显著相关性（相关系数为0.74，P<0.001），其中55%的不同实体瘤对免疫检查点抑制剂疗效的差异（ORR）可能与这些实体瘤TMB值的差异有关。例如，皮肤基底细胞癌和肺肉瘤样病变中位TMB分别为47.3Muts/Mb和7.2Muts/Mb，对应的ORR分别为40.1%和20.6%（PMID：29262275）。 |
| 2018年ASCO公布了Checkmate-227Ⅲ期试验的研究结果，对于TMB高的患者，与标准含铂双药化疗相比，纳武利尤单抗（Nivolumab）联合伊匹单抗（Ipilimumab）一线治疗晚期NSCLC显著延长高TMB患者的的PFS，降低疾病进展风险，这项研究提示TMB是初治NSCLC患者应用双免疫联合治疗的一个重要、独立的生物标志物（NCT02477826）。 |
| 2018年Checkmate-032临床试验结果表明，纳武利尤单抗（Nivolumab）单药治疗小细胞肺癌的客观缓解率（ORR）分别为：低TMB值组为4.8%，中TMB组为6.8%，高TMB组为21.3%；纳武利尤单抗（Nivolumab）联合伊匹单抗（Ipilimumab）治疗小细胞肺癌的客观缓解率（ORR）分别为：低TMB组为22.2%，中TMB组为16.0%，高TMB组为46.2%。这项研究提示TMB值可作为小细胞肺癌免疫治疗的生物标志物（NCT03959293）。 |

### 微卫星不稳定（MSI）检测结果

|  |  |
| --- | --- |
| **检测项目** | **MSI score** |
| 微卫星不稳定（microsatellite instability,**MSI**） | {{ MSI\_result }}%（{{ MSI\_type }}） |

**注：**

1. 微卫星不稳定（MSI）是由于在DNA复制时插入或缺失突变引起的微卫星序列长度改变的现象。在结直肠癌中可以分为微卫星稳定（MSS）型、微卫星不稳定（MSI-H）型。MSI-H型结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、胆管癌及胰腺癌等患者可能从免疫治疗PD-1抑制剂类药物中获益。
2. MSI阈值的划分参考结直肠癌组织样本与传统检测方法MSI毛细电泳PCR法进行验证，其中MSI score<0.17为微卫星稳定型，MSI score>0.23为微卫星不稳定型，0.17≤MSI score≤0.23为阈值划分的灰度区间。
3. 本次检测使用NGS技术结合生物信息学算法，计算该样本在患者样本中的MSI score。非结直肠癌组织样本（如其他癌种组织样本、血液样本等）中，MSI score未进行验证，仅供参考。

### 微卫星不稳定性检测临床意义

|  |  |
| --- | --- |
| **临床意义** | **临床依据** |
| Pembrolizumab治疗微卫星高度不稳定（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）的不能切除或转移性的成人和儿童患者，包括治疗进展并且没有令人满意的替代治疗方案的实体瘤患者，以及氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗进展的结直肠癌患者。 | FDA/NCCN指南 |
| Pembrolizumab用于不可切除或转移性MSI-H或dMMR结直肠癌的一线治疗。 | FDA/NCCN指南 |
| Nivolumab±Ipilimumab用于治疗微卫星高度不稳定（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）的经氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的成人和儿童（12岁或以上）结直肠癌患者。 | FDA/NCCN指南 |
| II期MSI-H的结直肠癌患者预后良好，但是不能在5-FU辅助治疗中受益。 | NCCN指南 |

**注**

当组织中肿瘤细胞占比<20%或质量评估为警戒时，MSI的检测灵敏度受限，体液中肿瘤占比暂无法评估。

### DNA损伤修复（DDR）相关基因检测结果

DDR基因（DNA损伤修复基因）是一类DNA损伤修复通路上的相关基因，主要包含BRCA1、BRCA2、ATM、MSH2、PALB2等基因，在DNA损伤修复机制中起到重要作用，用以维持人类基因组的稳定性。DDR基因变异在许多癌症患者中普遍存在，DDR基因功能缺失与癌症发生、癌症进展和癌症治疗密切相关。研究结果表明，部分携带致病性DDR基因突变（如BRCA1/2、PALB2、ATM等）的患者对PARP抑制剂类药物敏感；致病性DDR基因突变还与免疫治疗疗效密切相关，可作为有效的预测因子；DDR基因突变的患者对铂类化疗响应较好；同时目前也有多项针对携带DDR基因突变患者的临床研究正在招募。{% if ddr\_var\_dict %}

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因名称** | **检测结果** | **突变丰度** | **突变类型** | **CLINSIG** |
| {%tr for a in ddr\_var\_dict %} | | | | |
| {{ a.SYMBOL}} | {{ a.mutation }}  {{ a.HGVSc\_x }} | {{ a.AF\_x }} % | {{ a.Consequence\_cn }} | {{ a.ClinVar\_CLNSIG }} |
| {%tr endfor %} | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因名称** | **检测结果** | **突变丰度** | **突变类型** | **CLINSIG** |
| - | - | - | - | - |

{% endif %}

{% if msh\_var\_dict %}**DNA错配修复（MMR）相关基因检测结果**

MMR（Mismatch Repair, 错配修复）相关基因包括EPCAM、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2。MMR蛋白可修复DNA复制过程中产生的错误，当MMR蛋白缺失时，会导致微卫星移码突变，从而导致基因不稳定性。目前主要通过免疫组化IHC的方式检测MMR蛋白状态。MMR基因的胚系突变还与Lynch综合征相关，如需进一步判断是否为散发CRC或Lynch综合征还需要结合病史、家族史等具体情况补充其他基因检测进行辅助诊断。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因名称** | **检测结果** | **突变丰度** | **突变类型** | **CLINSIG** |
| {%tr for m in msh\_var\_dict %} | | | | |
| {{ m.SYMBOL\_m}} | {{ m.mutation\_HGVSc\_x }} | {{ m.AF\_x\_m }} | {{ m.Consequence\_cn\_m }} | {{ m.ClinVar\_CLNSIG\_m }} |
| {%tr endfor %} | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因名称** | **检测结果** | **突变丰度** | **突变类型** | **CLINSIG** |
| - | - | - | - | - |

{% endif %}

**注：**

1. MLH1、MSH2、MSH6和PMS2胚系突变常导致林奇综合征，结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌等多种癌症的风险增高。同时，多项回顾性研究表明，MMR基因的体细胞突变同样可以造成dMMR/MSI-H，与散发性结直肠癌和子宫内膜癌发生相关[PMID: 24333619; PMID: 25194673]。
2. 一项临床研究表明，帕博利珠单抗用于dMMR/MSI-H的结直肠癌患者的客观缓解率（ORR）为36%，非结直肠癌患者的ORR为46%[FDA Reference ID:4389012]。基于该研究，FDA已批准帕博利珠单抗用于dMMR/MSI-H的治疗进展后没有合适的替代治疗方案的儿童或者成年实体瘤患者的治疗；或者氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的结直肠癌患者的治疗。
3. CheckMate 142的临床研究结果显示，纳武利尤单抗用于dMMR/MSI-H的结直肠癌患者的ORR为28%，包括1例完全缓解和14例部分缓解[PMID: 28734759]。基于该研究，FDA已批准纳武利尤单抗用于dMMR/MSI-H的氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础治疗进展后的成人和儿童（12岁及以上）的晚期结直肠癌患者。
4. 错配修复基因的变异结果，如有功能影响突变，则判定为dMMR，若无则判定为pMMR。
5. 本次检测仅限于基因水平突变检测，未进行IHC表达检测，仅供参考。

### DDR相关基因检测的临床意义

|  |
| --- |
| 2020年5月19日FDA批准奥拉帕利适用于治疗先前接受过恩杂鲁胺和阿比特龙治疗后疾病进展的携带有害或疑似有害胚系或体系同源重组修复（HRR）基因突变的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）成人患者。 |
| 2015年NEJM发表了Ⅱ期临床研究（TOPARP-A）的结果表明，49例晚期前列腺癌患者中，16例患者携带包括BRCA1/2等DNA修复基因的体系或胚系缺陷，其中14例（88%）对PARP抑制剂（奥拉帕利）出现响应，其中包括一例携带PALB2基因体细胞移码突变和纯合子缺失突变的患者，接受奥拉帕利治疗后，获得长达39周的持续响应。而不存在DNA修复基因缺陷的患者响应率仅6%。 |
| 2019年ASCO报道的TOPARP-B研究结果显示，92名接受奥拉帕利治疗且主要终点可评估的前列腺癌患者中，携带DNA损伤应答和修复（DDR）基因突变，尤其是带有同源重组修复（HR）基因突变的mCRPC患者接受奥拉帕利治疗的应答率可达到46.7%，中位随访时间为17.6个月，整体中位PFS（mPFS）为5.4个月。亚组分析表明，带有BRCA1/2突变的前列腺癌患者对奥拉帕利的应答率可以达到80%（24/30，mPFS为8.1个月）；带有PALB2突变的患者应答率为57.1%（4/7；mPFS为5.3个月），带有ATM突变的患者应答率为37％（7/19；mPFS为6.1个月），带有CDK12突变的患者应答率为25％（5/20；mPFS为2.9个月），带有其他基因（ATRX，CHEK1，CHEK2，FANCA，FANCF，FANCG，FANCI，FANCM，RAD50，WRN）突变的患者应答率为20％（4/20，mPFS为2.8个月）。 |
| 2018年JClinOncol上发表的一项研究共纳入60例参与PD-1/PD-L1抗体治疗的前瞻性临床试验的尿路上皮癌患者。结果显示，28例（47%）患者中共发现77种DDR基因突变，15例（25%）患者中发现27种已知或可能致病性的DDR突变。任何DDR突变与较高的缓解率相关（67.9%vs.18.8%，P<0.001）。致病性DDR突变患者比非致病性DDR突变和DDR基因野生型患者有更高的缓解率（80%vs.54%vs.19%，P<0.001）。多变量分析显示，DDR突变状态和内脏转移是独立预测因素。DDR突变与更长的无进展生存期和总生存期相关，致病性DDR突变患者、DDR突变意义未知患者、DDR野生型患者中位PFS分别为未达到、15.7个月和2.9个月，中位OS分别为未达到、23.0个月和9.3个月。（NCT02553642，NCT01928394，NCT02108652） |
| 2019年ASCO一项研究共纳入468例接受免疫治疗的非小细胞肺癌（NSCLC）患者，其中74例（15.8%）患者携带DDR相关基因致病突变（DDR+组），涉及基因主要有：ATM（41.9%）、MLH1/MSH2/MSH6（18.9%）、BRCA1/2（16.2%）、CHEK1/2（9.4%）、FANC基因（9.4%）、BAP1（5.4%）、RAD基因（5.4%）、ERCC4/6（4.0%）、POLE（2.7%）、ATR（2.7%）。免疫治疗疗效方面，DDR+组相比DDR-组有明显更高的客观缓解率（31.1%Vs19.1%，P=0.03）、更长的平均无进展生存期（4.3vs2.6个月，P=0.02）和总生存期（16.3vs9.8个月，P=0.009）。 |
| 2017年CCR（Clinical Cancer Research）一项研究共纳入100例尿路上皮癌患者接受铂类化疗，其中47例有DDR基因突变。DDR突变的患者较野生型患者而言，无进展生存期（9.3个月vs.6.0个月，P=0.007）和总生存期（23.7Vs13.0个月，P=0.006）均显著延长。由此可见，尿路上皮癌患者携带DDR基因突变对铂类化疗响应较好。（PMID：28137924） |

**免疫正负相关基因检测结果** {% if immu\_postive\_dict or immu\_negtive\_dict or immu\_supper\_dict %}

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **基因/变异** | | **临床意义** | **证据来源** |
|  | | {%tr for a in immu\_postive\_dict %} |  |
| {{ a.mutation }} | {{ a.Allele }} | {{ a.临床解释 }} | {{ a.参考文献 }} |
|  | | {%tr endfor %} |  |
|  | | {%tr for a in immu\_negtive\_dict %} |  |
| {{ a.mutation }} | {{ a.Allele }} | {{ a.临床解释 }} | {{ a.参考文献 }} |
|  | | {%tr endfor %} |  |
|  | | {%tr for a in immu\_supper\_dict %} |  |
| {{ a.mutation }} | {{ a.Allele }} | {{ a.临床解释 }} | {{ a.参考文献 }} |
|  | | {%tr endfor %} |  |

{% else %}

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **基因/变异** | | **临床意义** | **证据来源** |
| - | - | - | - |

{% endif %}

**注:**

1. MDM2扩增和EGFR突变已被认为与免疫检查点抑制剂治疗超进展的风险增加有关[PMID: 32043794]。
2. 有研究报道，在155名患者中有6名患者存在MDM2家族（N=5，MDM2；N=1，MDM4）基因扩增，经阿替利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗免疫治疗后，有4名（67%）MDM2基因扩增患者显示肿瘤生长速度明显加快（进展速度增加约2.3-42.3倍）[PMID: 28351930]。
3. STK11/LKB1（KL）或TP53（KP）共突变决定了KRAS突变肺腺癌（LUAC）的不同亚群，在接受PD-1抑制治疗的LUAC患者中，KL，KP和 K-only 三种亚群的客观缓解率有显著差异，在（SU2C）队列（174例）中，ORR（7.4% vs. 35.7% vs. 28.6%; P < 0.001），在纳武利尤单抗治疗的CheckMate-057 Ⅲ期临床试验中，ORR（0% vs. 57.1% vs. 18.2%; P = 0.047）；在（SU2C）队列中，与KRAS MUT且STK11/LKB1 WT LUAC相比，KL LUAC无进展时间更短（P < 0.001），总体生存期更短（P = 0.0015）。因此，STK11/LKB1的改变是KRAS突变型LUAC对PD-1阻断剂的原发抗性的驱动因素[PMID: 29773717]。
4. JAK1/2的功能丧失突变可导致获得对PD-1抑制剂治疗的抗性[PMID: 27903500]。
5. 本次检测主要针对已报道的与免疫检查点抑制剂药效相关的基因突变，对免疫治疗药物预后提供询证医学证据，为临床治疗方案提供更多参考依据。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **目前各癌种已批准的免疫治疗药物（截止 2021.09.09）** | | | | | | | | | | | | |
| **商品名** | **Opdivo** | **Keytruda** | **Tecentriq** | **Bavencio** | **Imfinz** | **Libtayo** | **拓益** | **达伯舒** | **艾瑞卡** | **Yervoy** | **百泽安** | **Jemperli** |
| **药物名称** | **Nivolumab** | **Pembrolizumab** | **Atezolizumab** | **Avelumab** | **Durvalumab** | **Cemiplimab-rwlc** | **Toripalimab** | **Sintilimab** | **Camrelizumab** | **Ipilimumab** | **Tislelizumab** | **Dostarlimab** |
| **中文译名**  **（参考）** | **纳武利尤单抗**  **（欧狄沃）** | **帕博利珠单抗**  **（可瑞达）** | **阿替利珠单抗** | **暂无** | **度伐利尤单抗** | **暂无** | **特瑞普利单抗** | **信迪利单抗** | **卡瑞利珠单抗** | **伊匹木单抗** | **替雷利珠单抗** | **Dostarlimab** |
| **靶点** | **PD-1** | **PD-1** | **PD-L1** | **PD-L1** | **PD-L1** | **PD-1** | **PD-1** | **PD-1** | **PD-1** | **CTLA-4** | **PD-1** | **PD-1** |
| 黑色素瘤 | FDA | FDA  NMPA | FDA | / | / | / | NMPA | / | / | FDA | / | / |
| 非小细胞肺癌 | FDA  NMPA | FDA  NMPA | FDA  NMPA | / | FDA  NMPA | FDA | / | NMPA | NMPA | FDA | NMPA | / |
| 肾细胞癌 | FDA | FDA | / | FDA | / | / | / | / | / | FDA | / | / |
| 经典型霍奇金淋巴瘤 | FDA | FDA | / | / | / | / | / | NMPA | NMPA | / | NMPA | / |
| 头颈癌 | FDA  NMPA | FDA  NMPA | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 尿路上皮癌 | FDA | FDA | FDA | FDA | / | / | NMPA | / | / | / | NMPA | / |
| 默克尔细胞癌 | / | FDA | / | FDA | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 实体瘤 | / | FDA | / | / | / | / | / | / | / | / | / | FDA |
| 皮肤鳞状细胞癌 | / | FDA | / | / | / | FDA | / | / | / | / | / | / |
| 胃癌 | FDA  NMPA | FDA | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 宫颈癌 | / | FDA | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 结直肠癌 | FDA | FDA  NMPA | / | / | / | / | / | / | / | FDA | / | / |
| 肝细胞癌 | FDA | FDA | FDA  NMPA | / | / | / | / | NMPA | NMPA | FDA | NMPA | / |
| 小细胞肺癌 | / | / | FDA  NMPA | / | FDA  NMPA | / | / | / | / | / | / | / |
| 局部晚期或转移性三阴性乳腺癌 | / | FDA | FDA | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 食管癌 | FDA  NMPA | FDA  NMPA | / | / | / | / | / | / | NMPA | / | / | / |
| 非霍奇金淋巴瘤 | / | FDA | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 子宫内膜癌 | / | FDA | / | / | / | / | / | / | / | / | / | FDA |
| 胸膜间皮瘤 | FDA  NMPA | / | / | / | / | / | / | / | / | FDA  NMPA | / | / |
| 基底细胞癌 | / | / | / | / | / | FDA | / | / | / | / | / | / |
| 鼻咽癌 | / | / | / | / | / | / | NMPA | / | NMPA | / | / | / |
| 胃食管结合腺癌 | FDA  NMPA | FDA  NMPA | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |

注：表中已获批药物包括单药获批药物和联药获批药物。信息来源：FDA/NMPA官网、药企官网发布信息。

## 肿瘤遗传风险提示

**针对68个肿瘤遗传易感基因进行点突变、小片段插入和缺失检测，以预测多种肿瘤的遗传风险。如果您有家族遗传史，可联系我们做进一步的检测。**

|  |  |
| --- | --- |
| **疾病类型** | **检测基因** |
| 乳腺癌-卵巢癌综合征 | ATM， BARD1， BRCA1， BRCA2， BRIP1， CDH1， CHEK1， CHEK2， EPCAM， MLH1，MSH2，MSH6， NBN， NF1， PALB2， PMS2， PTEN， RAD51B， RAD51C， RAD51D， RAD54L， STK11 ，TP53 |
| 结直肠癌 | APC， ATM， AXIN2， BLM， BMPR1A， CHEK2， EPCAM， GALNT12， GREM1， MLH1， MSH2， MSH3， MSH6， MUTYH， NTHL1， PMS2， POLD1， POLE， PTEN， SMAD4， STK11，TP53 |
| 前列腺癌 | ATM， BRCA1， BRCA2， BRIP1， CDK12， CHEK2， FAM175A， FANCA， FH， MLH1， MRE11A， MSH2， MSH6， MUTYH， NBN， PALB2， PMS2， RAD51C， RAD51D |
| 胰腺癌 | ATM， BRCA1， BRCA2， CDKN2A， FANCC， FANCG， MLH1， MSH2， MSH6， PALB2， PMS2， STK11 |
| 胃癌 | APC， ATM， BLM， BMPR1A， BRCA1， BRCA2， CDH1， EPCAM， MET， MLH1， MSH2， MSH3， MSH6， PALB2， PMS2， PTEN， SMAD4， STK11， TP53 |
| 子宫内膜癌 | BRCA1， EPCAM， MLH1， MLH3， MSH2， MSH6， MUTYH， PMS2， PTEN， STK11， TP53 |
| 肾癌 | BAP1， FH， FLCN， MET， MITF， SDHB， SDHC， SDHD， TSC1， TSC2， VHL， WT1 |
| 食管癌 | BLM， BRCA2， FANCA， FANCC， FANCD2， FANCG， PALB2 |
| 胃肠道间质瘤 | KIT， NF1， PDGFRA， SDHA， SDHB， SDHC， SDHD |
| 黑色素瘤 | BAP1， CDK4， CDKN2A |
| 遗传性副神经节瘤/  嗜铬细胞瘤综合征 | FH， MAX NF1， RET， SDHA， SDHAF2， SDHB， SDHC， SDHD， SMAD4， TMEM127， VHL |
| 视网膜母细胞瘤 | RB1 |
| 多发性内分泌腺瘤 | MEN1， RET |
| 家族性甲状腺髓样癌 | NTRK1，RET |
| 多发性神经纤维瘤 | NF1，NF2 |
| 骨肉瘤 | RB1，TP53 |

**主要检测结果（与肿瘤遗传风险密切相关的致病/可能致病变异）** {% if dis\_dict %}

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **频率** | **染色体** | **外显子** | **核苷酸** | **氨基酸** | **突变类型** | **千人频率** | **临床意义** |
| {%tr for a in dis\_dict %} | | | | | | | | |
| {{ a.SYMBOL }} | {{ a.AF }}% | {{ a.chr }} | {{ a.EXON }} | {{ a.HGVSc }} | {{ a.HGVSp }} | {{ a.Consequence\_cn }} | {{ a.AF\_POPMAX }} | {{ a.致病性 }} |
| {%tr endfor %} | | | | | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **频率** | **染色体** | **外显子** | **核苷酸** | **氨基酸** | **突变类型** | **千人频率** | **临床意义** |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - |

{% endif %}

**次要检测结果（目前与肿瘤遗传风险关系暂时不明确的临床意义未明变异）** {% if unk\_dict %}

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **频率** | **染色体** | **外显子** | **核苷酸** | **氨基酸** | **突变类型** | **千人频率** | **临床意义** |
| {%tr for a in unk\_dict %} | | | | | | | | |
| {{ a.SYMBOL }} | {{ a.AF }}% | {{ a.chr }} | {{ a.EXON }} | {{ a.HGVSc }} | {{ a.HGVSp }} | {{ a.Consequence\_cn }} | {{ a.AF\_POPMAX }} | {{ a.致病性\_add }} |
| {%tr endfor %} | | | | | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **频率** | **染色体** | **外显子** | **核苷酸** | **氨基酸** | **突变类型** | **千人频率** | **临床意义** |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - |

{% endif %}

**注：**

1. 本报告只给出千人频率均在1%以下的胚系非同义突变。
2. 致病性等级分类：

**致病：**根据2015年的ACMG基因变异解读标准及相关补充/修改推荐条款，该位点变异有多条致病类证据，是致病的重要原因，其导致疾病的可能性大于99%。

**可能致病：**根据2015年的ACMG基因变异解读标准及相关补充/修改推荐条款，该位点变异有相当数量的致病类证据，其导致疾病的可能性大于90%。

**临床意义未明1级（偏致病，VUS1）：**根据2015年的ACMG基因变异解读标准及相关补充/修改推荐条款，该位点变异有一定数量的致病类证据，但总体证据条目不足，因此无法准确判定其致病性，需结合临床信息综合判断。

**临床意义未明2级（VUS2）：**根据2015年的ACMG基因变异解读标准及相关补充/修改推荐条款，该位点变异仅有少量致病类证据，或证据存在矛盾情况，因此无法准确判定其致病性，需结合临床信息综合判断。

**临床意义未明3级（偏良性，VUS3）：**根据2015年的ACMG基因变异解读标准及相关补充/修改推荐条款，该位点变异有一定数量的良性类证据，但总体证据条目不足，因此无法准确判定其致病性，需结合临床信息综合判断。

**可能良性：**根据2015年的ACMG基因变异解读标准及相关补充/修改推荐条款，该位点变异有相当数量的良性类证据，其不会致病的可能性大于90%。

**良性：**根据2015年的ACMG基因变异解读标准及相关补充/修改推荐条款，该位点变异有多条良性类证据，因此为良性变异，其不致病的可能性大于99%。

1. 本检测数据分析时采用的参考基因组为hg19，健康人群中常见的基因多态性位点未列出。
2. 本检测进行变异位点致病性判读的评级标准主要参考2015年美国医学遗传学和基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）指南及其他相关补充/修改推荐条款指南。

# 基因检测结果解析

## 靶向药物检测解析

**一级变异检测结果解析** {% if level1\_var\_dict or level1\_fusion\_dict %}

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因及变异** | | **频率(%)** | **证据等级** | **敏感** | **耐药** |
| {%tr for a in level1\_var\_dict %} | | | | | |
|  |  |  | {%tr for n in a.证据敏感耐药 %} | | |
| {{ a.mutation }}{% vm %} | {{ a.HGVSc\_x }}{% vm %} | {{ a.AF }}{% vm %} | {{ n.证据等级 }} | {{ n.敏感 }} | {{ n.耐药 }} |
| {%tr endfor %} | | |
| **变异说明：**{{ a.变异描述 }} | | |
| **基因说明：**{{ a.基因描述 }} | | |
| {%tr endfor %} | | | | | |
| {%tr for a in level1\_fusion\_dict %} | | | | | |
|  | | | {%tr for n in a.证据敏感耐药 %} | | |
| {{ a.Fusion }}  Fusion {% vm %} | {{ a.position }}{% vm %} | | {{ n.证据等级 }} | {{ n.敏感 }} | {{ n.耐药 }} |
| {%tr endfor %} | | |
| **变异说明：**{{ a.变异描述 }} | | |
| **基因说明：**{{ a.基因描述 }} | | |
| {%tr endfor %} | | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因及变异** | | **频率(%)** | **证据等级** | **敏感** | **耐药** |
| - | - | - | - | - | - |

{% endif %}

**二级变异检测结果解析** {% if level2\_var\_dict or level2\_fusion\_dict %}

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因及变异** | | **频率(%)** | **证据等级** | **敏感** | **耐药** |
| {%tr for a in level2\_var\_dict %} | | | | | |
|  |  |  | {%tr for n in a.证据敏感耐药 %} | | |
| {{ a.mutation }}{% vm %} | {{ a.HGVSc\_x }}{% vm %} | {{ a.AF }}{% vm %} | {{ n.证据等级 }} | {{ n.敏感 }} | {{ n.耐药 }} |
| {%tr endfor %} | | |
| **变异说明：**{{ a.变异描述 }} | | |
| **基因说明：**{{ a.基因描述 }} | | |
| {%tr endfor %} | | | | | |
| {%tr for a in level2\_fusion\_dict %} | | | | | |
|  | | | {%tr for n in a.证据敏感耐药 %} | | |
| {{ a.Fusion }}  Fusion {% vm %} | {{ a.position }}{% vm %} | | {{ n.证据等级 }} | {{ n.敏感 }} | {{ n.耐药 }} |
| {%tr endfor %} | | |
| **变异说明：**{{ a.变异描述 }} | | |
| **基因说明：**{{ a.基因描述 }} | | |
| {%tr endfor %} | | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因及变异** | | **频率(%)** | **证据等级** | **敏感** | **耐药** |
| - | - | - | - | - | - |

{% endif %}

**临床试验信息** {% if clinical\_dict %}

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ID** | **相关基因** | **阶段** | **癌种** | **药物** | **地点** |
| {%tr for a in clinical\_dict %} | | | | | |
| {{ a.NCT\_Number }} | {{a.SYMBOL}} | {{ a.Phases }} | {{ a.type }} | {{ a.Interventions }} | {{ a.Locations }} |
| {%tr endfor %} | | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ID** | **相关基因** | **阶段** | **癌种** | **药物** | **地点** |
| - | - | - | - | - | - |

{% endif %}

## 肿瘤遗传风险解析

此次遗传性肿瘤基因检测共检测乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌、胰腺癌、胃癌、肾癌、食道癌、胃肠道间质瘤、前列腺癌等多种遗传性肿瘤，包括68个相关基因。对与肿瘤遗传风险密切相关的致病或可能致病变异位点的详细解析如下。 {% if gene\_dis\_dict %} {% for a in gene\_dis\_dict %}

|  |  |
| --- | --- |
| 变异位点：***{{a.SYMBOL}}* {{a.c}}，{{a.p}}** | |
| 相关疾病：**{{ a.候选疾病类型 }}** | |
| 位点致病性：**{{a.致病性}}** | |
| 致病等级判读依据 | 受检者*{{ a.SYMBOL }}*基因检出{{ a.计数}}个{{ a.杂合性}}变异，{{ a.c }}变异位于*{{ a.SYMBOL }}*基因的第{{ a.exon\_e}}号外显子区。根据ExAC数据库、千人数据库、gnomAD数据库分析，该变异位点的最高人群频率为{{ a.Gnomad\_AF\_POPMAX }}。结合受检者的临床症状、相关疾病特点及基因变异结果，根据ACMG基因变异解读指南，此受检者检测到的变异位点与其临床表型可能相关，现有证据支持判断为{{ a.致病性 }}变异。 |
| 基因描述 | *{{ a.SYMBOL }}*基因位于{{ a.chr }}号染色体{{ a.pos }}位，基因全长{{ a.基因全长 }}个碱基，含{{ a.exon\_n }}个外显子。*{{ a.SYMBOL }}*基因编码{{ a.编码蛋白\_CN }}，{{ a.蛋白功能\_CN }}。 |
| 疾病描述 | {%p for i in a.疾病 %}  *{{ i.基因名称 }}*基因上的变异与{{ i.疾病名称 }}（{{ i.疾病\_EN }}, OMIM\_{{ i.OMIM }}）相关。{{ i.疾病详细介绍 }}  {%p endfor %} |
| 遗传咨询建议 | 遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征主要表现为常染色体显性遗传病，多为易感基因（*BRCA1、BRCA2*）的胚系突变所致，绝大多数具有*BRCA1*或*BRCA2*（可能）致病性变异的个体都是遗传自父母。然而，由于外显率不全、癌症进展的年龄差异大、预防性手术导致癌症风险降低、或过早死亡，并非所有携带*BRCA1*或*BRCA2* （可能）致病性变异的个体的父母都罹患癌症。具有*BRCA1*或*BRCA2* 胚系（可能）致病性变异的个体后代有50%的几率遗传该变异。  如果在家族中已有人确诊携带了上述（可能）致病的癌症易感基因突变，则应对有患病风险的高危亲属进行该突变的携带者筛查，也可以对携带（可能）致病基因突变的育龄患者给予产前诊断，确认胎儿是否遗传了（可能）致病基因突变，或进行植入前遗传学诊断（PGT）指导，但需要谨慎的遗传咨询指导。 |

注：

以上位点变异为基因检测的客观结果，但变异是否能完全解释受检者的临床表现需要由医生结合临床信息综合判断。如果受检者想进一步了解基因变异的信息或家族遗传史，建议联系家属一起进行检测。{% endfor %} {% endif %}

## 化疗药物检测解析 {% with d=pgx\_dict %}

### 化疗药物用药提示 {% if d.info\_dict %}

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物分类** | **化疗药物** | **毒副作用风险预测** | **有效性预测** | **检测结果** |
| {%tr for s in d.info\_dict.铂类药物 %} | | | | |
| 铂类药物{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.蛋白激酶抑制剂 %} | | | | |
| 蛋白激酶抑制剂{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.蒽环类药物 %} | | | | |
| 蒽环类药物{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.芳香酶抑制剂 %} | | | | |
| 芳香酶抑制剂{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.抗雌激素类药物 %} | | | | |
| 抗雌激素类药物{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.嘧啶类似物 %} | | | | |
| 嘧啶类似物{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.烷化剂类药物 %} | | | | |
| 烷化剂类药物{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.喜树碱类衍生物 %} | | | | |
| 喜树碱类衍生物{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.血清素受体拮抗剂 %} | | | | |
| 血清素受体拮抗剂{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.叶酸类似物 %} | | | | |
| 叶酸类似物{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |
| {%tr for s in d.info\_dict.紫杉烷类药物 %} | | | | |
| 紫杉烷类药物{% vm %} | {{ s.药物 }} | {{ s.毒性 }} | {{ s.有效性 }} | {{s.检测结果}} |
| {%tr endfor %} | | | | |

{% else %}

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物分类** | **化疗药物** | **毒副作用风险预测** | **有效性预测** | **检测结果** |
| - | **-** | **-** | **-** | - |

{% endif %}

**注：**

1. “/” 未有研究报道或现有研究结论不一致。

2. 更详细的化疗基因多态性和药物信息参见“检测结果解析”。

### 化疗药有效性解析 {% if d.effic\_dict %}

| **化疗药物** | **检测基因** | **检测位点** | **检测结果** | **有效性用药提示** | **等级** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| {%tr for a in d.effic\_dict %} | | | | | |
| {{ a.药物 }} | {{ a.基因 }} | {{ a.位点 }} | {{ a.基因型 }} | {{ a.描述 }} | {{ a.证据等级 }} |
| {%tr endfor %} | | | | | |

{% else %}

| **化疗药物** | **检测基因** | **检测位点** | **检测结果** | **有效性用药提示** | **等级** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| - | - | - | - | - | - |

{% endif %}

### 化疗药毒副作用风险解析 {% if d.toxic\_dict %}

| **化疗药物** | **检测基因** | **检测位点** | **检测结果** | **毒副作用风险预测** | **等级** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| {%tr for a in d.toxic\_dict %} | | | | | |
| {{ a.药物 }} | {{ a.基因 }} | {{ a.位点 }} | {{ a.基因型 }} | {{ a.描述 }} | {{ a.证据等级 }} |
| {%tr endfor %} | | | | | |

{% else %}

| **化疗药物** | **检测基因** | **检测位点** | **检测结果** | **毒副作用风险预测** | **等级** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| - | - | - | - | - | - |

{% endif %} **{% endwith %}**

**证据等级说明：**

1A：相关性已被临床药理学联合会或某些重大卫生系统认可。

1B：相关性基于多项有统计显著性的研究，此相关性必须在多于一个群体的研究中被重复，且显著性较强。

2A：PharmGKB定义的2B级之上的有VIP（Very Important Pharmacogene，非常重要的用药相关基因）的变异。2A级变异为已知用药相关基因，与2B级相比功能相关性更显著。

2B：相关性基于多项重复性研究所得的中等程度证据，但其中某些研究可能缺乏统计学显著性或规模效应较小。

3 ：相关性基于单一显著性（尚无重复性）研究或多项缺乏明确证据的研究。

**说明**

1. 本报告的用药指导参考目前最新的临床指南和研究进展，基因、药物等信息列举未按照重要性排序。
2. 检测结果仅供临床用药参考，具体治疗方案请咨询主治医生。
3. 本检测报告只对送检样品负责，本实验室对以上检测结果保留最终解释权如有疑义，请在7个工作日内与我们联系。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 检验者： | 微信图片_20190514161159 | 审核者： | 9ce623a4b5acc7c8c2ce081180f7c6a | 报告时间： | {{ report\_date }} |

# 附录

样本质控情况

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **质控环节** | **质控参数** | **质控值** | **质控标准** |
| 病理质控 | 肿瘤细胞含量 | {{ tumor\_cntent }} % | >=20% |
| DNA质量 | DNA总量 | {{ DNA\_ng }} ng | >=120ng |
| DNA降解程度 | {{ DNA\_level }} 级 | >=C级 |
| 文库出库量 | {{ cdna\_ng }} ng | >=500ng |
| 测序质控 | 下机数据量 | {{raw\_data }} G | >=8G |
| 平均有效测序深度 | {{ depth }} X | >=1000X |
| 目标区域覆盖度 | {{ coverage }} % | 99%以上 |
| 碱基质量Q30 | {{ q30 }} % | 85%以上 |
| 总体质量评估 | 合格 | | |

**DNA 降解程度说明:**

A级：有主带，或降解均匀且降解区域主要集中在5000bp以上。

B级：无主带，降解均匀且降解区域主要集中在1500-5000bp之间。

C级：无主带，降解均匀且降解区域主要集中在500-1500bp之间。

D级（不合格））：无主带，降解均匀且降解区域主要集中在500-1500bp之间，但总量介于100ng到300ng之间；或降解区域弥散在150-1000bp，或集中在500bp以下。

常见靶向药物相关基因检测列表

| **基因** | **检测内容** | **靶向药物** | **用药提示（仅供参考）** |
| --- | --- | --- | --- |
| **AKT1** | 突变 | Ipatasertib+紫杉醇（临床II期） | 在乳腺癌中，携带AKT1 E17K突变的患者对Ipatasertib+紫杉醇敏感[PMID: 28800861]。 |
| **ALK** | 突变  融合 | ALK抑制剂：**克唑替尼\*（Crizotinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌；FDA批准用于间变性大细胞淋巴瘤）、**塞瑞替尼\*（Ceritinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**阿来替尼\*（Alectinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**布吉他滨（Brigatinib）**（FDA批准用于非小细胞肺癌）、**劳拉替尼（Lorlatinib）**（FDA批准用于非小细胞肺癌）、**恩沙替尼\*（Ensartinib）**（NMPA批准用于非小细胞肺癌）；  EGFR抑制剂：**厄洛替尼\*（Erlotinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**吉非替尼\*（Gefitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**阿法替尼\*（Afatinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**达可替尼\*（Dacomitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**奥希替尼\*（Osimertinib）**(FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**埃克替尼\*（Icotinib）**（NMPA批准用于非小细胞肺癌） | 在非小细胞肺癌中，ALK融合对ALK TKIs药物克唑替尼[PMID: 25470694]、塞瑞替尼[PMID: 28126333]、阿来替尼[PMID: 28586279]、布吉他滨[PMID: 30280657]、劳拉替尼[PMID: 33207094]、恩沙替尼敏感[PMID: 29563138]；对EGFR TKIs药物埃克替尼、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼、达可替尼产生耐药性[PMID: 19667264]；ALK酪氨酸激酶结构域关键位点（包含1151Tins、L1152R、C1156Y、F1174L、L1196M、G1202R、S1206Y、G1269A、F1174V、F1245C）发生突变会导致对一代ALK抑制剂克唑替尼产生耐药性[PMID: 22277784]，L1196M、G1269A、I1171T、S1206Y位点突变对二代ALK抑制剂塞瑞替尼敏感[PMID: 24675041]，L1196M、G1269A、C1156Y、F1174L、1151Tins、L1152R位点突变对二代ALK抑制剂阿来替尼敏感[PMID: 26579422]。炎症性肌纤维母细胞瘤中，ALK融合对克唑替尼[PMID: 20979472]、塞瑞替尼[PMID: 24670165]、布吉他滨[PMID: 27836716]敏感；间变性大细胞淋巴瘤中，ALK融合对克唑替尼敏感[PMID: 30140094]。 |
| **FGFR1** | 扩增 | **Infigratinib**（FDA批准用于胆管癌）；  Derazantinib（临床I期）；  多韦替尼（Dovitinib）（临床I期） | 在肾上腺皮质癌中，携带FGFR1扩增的患者对Derazantinib敏感[J Clin Oncol. 2015; 33(suppl 15): abstr 2545]；在肺鳞癌中，携带FGFR1扩增的患者对Infigratinib敏感[PMID: 27870574]；在HER2阳性乳腺癌中，携带FGFR1扩增的患者对多韦替尼敏感[PMID: 23658459]。 |
| **FGFR2** | 扩增 | **Pemigatinib**（FDA批准用于胆管癌）；  **Erdafitinib**（FDA批准用于膀胱尿路上皮癌）；  AZD4547（临床II期）；  **Infigratinib**（FDA批准用于胆管癌） | 在胆管癌中，FGFR2融合的患者对Pemigatinib [PMID: 32203698]、Infigratinib敏感[PMID: 29182496]；在胃食管结合腺癌中，FGFR2扩增对AZD4547敏感[PMID: 27179038]；在尿路上皮癌中，FGFR2基因融合/突变的患者对Erdafitinib敏感[PMID: 31340094]。 |
| **基因** | **检测内容** | **靶向药物** | **用药提示（仅供参考）** |
| **BRAF** | 突变 | BRAF抑制剂：**维莫非尼\*（Vemurafenib）**（FDA/NMPA批准用于黑色素瘤；FDA批准用于埃德海姆-切斯特病）、**达拉非尼（Dabrafenib）**（FDA批准用于黑色素瘤）；  MEK抑制剂：**曲美替尼（Trametinib）**（FDA批准用于黑色素瘤）；  **曲美替尼+达拉非尼\*（Dabrafenib+Trametinib）**（FDA批准用于非小细胞肺癌、甲状腺癌；FDA/NMPA批准用于黑色素瘤）；  **康奈非尼+贝美替尼（Encorafenib+Binimetinib）**（FDA批准用于黑色素瘤）；  **考比替尼+维莫非尼（Cobimetinib+Vemurafenib）**（FDA批准用于黑色素瘤）；  **司美替尼（**NCCN指南推荐用于胶质瘤）；  **阿替利珠单抗+考比替尼+维莫非尼（Atezolizumab+Cobimetinib+Vemurafenib）**  （FDA批准用于黑色素瘤）；  达拉非尼+曲美替尼+帕博利珠单抗（NCCN指南推荐用于皮肤黑色素瘤）；  康奈非尼+帕尼单抗（Encorafenib+Panitumumab）（NCCN指南推荐用于结直肠癌）；  **康奈非尼+西妥昔单抗（Encorafenib +Cetuximab）**（FDA批准用于结直肠癌）；  康奈非尼+贝美替尼+西妥昔单抗  （Encorafenib+Binimetinib+Cetuximab）（临床III期）；  维莫非尼+伊立替康+西妥昔单抗  （Vemurafenib+Irinotecan+Cetuximab）（临床II期）；  EGFR单抗：**帕尼单抗（Panitumumab）**（FDA批准用于结直肠癌）、**西妥昔单抗\*（Cetuximab）**（FDA/NMPA批准用于结直肠癌；FDA批准用于头颈部鳞状细胞癌） | 肺癌中，BRAF V600E突变对BRAF抑制剂维莫非尼、达拉非尼敏感[PMID: 29320312; PMID: 27080216]；黑色素瘤中，BRAF V600突变对BRAF抑制剂维莫非尼、达拉非尼敏感，携带BRAF V600突变的患者对贝美替尼敏感，BRAF V600E/K突变的患者对康奈非尼+贝美替尼[J Clin Oncol. 2013; 31(suppl 15): abstr 9029); PMID: 29573941]、考比替尼+维莫非尼 [PMID: 25265494; PMID: 27480103]、曲美替尼+达拉非尼[PMID: 26811525]、阿替利珠单抗+考比替尼+维莫非尼敏感[PMID: 32534646]；在结直肠癌中，BRAF V600E突变的患者对康奈非尼+帕尼单抗、康奈非尼+西妥昔单抗、康奈非尼+贝美替尼+西妥昔单抗、维莫非尼+伊立替康+西妥昔单抗敏感[PMID: 30892987; PMID: 31566309; J Clin Oncol. 2020; 38(suppl 4): abstr 8; PMID: 33356422]，携带BRAF V600的患者对维莫非尼+西妥昔单抗敏感[PMID: 26287849]，携带BRAF V600的患者使用帕尼单抗、西妥昔单抗产生耐药性[PMID: 25673558]；对于BRAF V600激活突变（包括V600E、V600K、V600R、V600D等）的转移性黑色素瘤患者，BRAF/MEK抑制剂组合（达拉非尼+曲美替尼或维莫非尼+考比替尼）优于BRAF抑制剂单药治疗[PMID: **28475671; PMID: 27480103**]；在非小细胞肺癌中，达拉非尼联合曲美替尼可作为具有BRAF V600E突变的非小细胞肺癌患者的一线治疗方案，联合治疗不耐受的患者建议使用单药达拉非尼或维莫非尼进行治疗[PMID: **28919011**]；BRAF V600E或V600K突变的不可手术切除的转移黑色素瘤对曲美替尼联合达拉非尼敏感[PMID: 26811525]；BRAF V600E或V600K突变的黑色素瘤对考比替尼联合维莫非尼敏感[PMID: 25265494; PMID: 27480103]。在胶质瘤中，携带BRAF V600激活突变和BRAF融合突变的患者对司美替尼敏感[PMID: 31151904]。 |

| **基因** | **检测内容** | **靶向药物** | **用药提示（仅供参考）** |
| --- | --- | --- | --- |
| **EGFR** | 突变 | EGFR抑制剂：**厄洛替尼\*（Erlotinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**吉非替尼\*（Gefitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**阿法替尼\*（Afatinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**达可替尼\*（Dacomitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**奥希替尼\*（Osimertinib）**(FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**埃克替尼\*（Icotinib）**（NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**阿美替尼\*（Almonertinib）**（NMPA批准用于非小细胞肺癌）；**伏美替尼\*（Furmonertinib）**(NMPA批准用于非小细胞肺癌)；  **Amivantamab**（FDA批准用于非小细胞肺癌）；  **奈西单抗+吉西他滨+顺铂（Necitumumab+ Gemcitabine+Cisplatin）**（FDA批准用于肺鳞癌）；  **厄洛替尼+雷莫芦单抗（Erlotinib+Ramucirumab）**（FDA批准用于非小细胞肺癌）；  厄洛替尼+贝伐珠单抗（Erlotinib+Bevacizumab）（NCCN推荐用于非鳞非小细胞肺癌、肾癌）；  凡德他尼+多西他赛（Vandetanib+Docetaxel）（临床III期）；Poziotinib（临床II期）；  EGFR单抗：**西妥昔单抗\*（Cetuximab）**（FDA/NMPA批准用于结直肠癌；FDA批准用于头颈部鳞状细胞癌）、**帕尼单抗（Panitumumab）**（FDA批准用于结直肠癌） | 在非小细胞肺癌中，EGFR敏感突变（L858R、19外显子插入或缺失、L861Q、G719X、S768I等）对EGFR TKIs（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、达可替尼）、厄洛替尼+雷莫芦单抗[PMID: 31591063]敏感，EGFR T790M对EGFR TKIs产生耐药性，但EGFR T790M对EGFR TKIs（奥希替尼[PMID: 29151359]、阿美替尼[PMID: 32916310]、伏美替尼[J Clin Oncol. 2020; 38(suppl 15): abstr 9602]）敏感，携带EGFR 20号外显子插入突变的患者对Poziotinib [PMID: 29686424; PMID: 29162564]、Amivantamab [PMID: 32414908]敏感，EGFR扩增的患者对凡德他尼+多西他赛[PMID: 25057173]敏感；在非鳞非小细胞肺癌中，EGFR敏感突变对厄洛替尼+贝伐珠单抗敏感[PMID: 30975627]；在结直肠癌中，EGFR扩增的患者对帕尼单抗敏感[PMID: 17664472]；在胶质瘤中，EGFR扩增的患者对西妥昔单抗敏感[PMID: 22752145]；在肺鳞癌中，EGFR扩增的患者对奈西单抗+吉西他滨+顺铂敏感[PMID: 29158193]。 |
| **GNA11** | 突变 | MEK抑制剂：**曲美替尼（Trametinib）**（FDA 批准用于黑色素瘤）；  **司美替尼（ ib）**（FDA 批准用于神经纤维瘤） | 葡萄膜黑色素瘤中，GNA11 Q209L突变（第9外显子）会导致GNA11持续激活，并增强MAPK信号通路。在一项临床前研究中，GNA11 Q209L突变体葡萄膜黑色素瘤细胞系对曲美替尼敏感[PMID: 22733540]。另有一项针对葡萄膜黑色素瘤患者的临床试验中，GNA11 Q209突变对司美替尼敏感[PMID: 25278770]。 |
| **GNAQ** | 突变 | **司美替尼（Selumetinib）**（FDA 批准用于神经纤维瘤） | 葡萄膜黑色素瘤中，GNAQ Q209L突变（第9外显子）会导致GNAQ持续激活，并增强MAPK信号通路。有一项针对葡萄膜黑色素瘤患者的临床试验中，GNAQ Q209突变对司美替尼敏感[PMID: 24938562]。 |
| **HRAS** | 突变 | Tipifarnib（临床II期） | 在头颈部鳞状细胞癌和转移性尿路上皮癌中，HRAS突变对Tipifarnib敏感[Cancer Discov. 9, 1637–1638 (2019); PMID: 32636318。 |
| **ERBB2**  **（HER2）** | 突变  扩增 | **奈拉替尼\*（Neratinib）**（FDA/NMPA批准用于乳腺癌）、拉帕替尼（Lapatinib）（NCCN指南推荐用于乳腺癌）；  曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+透明质酸酶  （Trastuzumab+Pertuzumab+Hyaluronidase）（NCCN指南推荐用于乳腺癌）；  EGFR抑制剂：**埃克替尼\*（Icotinib）**（NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**厄洛替尼\*（Erlotinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**吉非替尼\*（Gefitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**阿法替尼\*（Afatinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**达可替尼\*（Dacomitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**奥希替尼\*（Osimertinib）**(FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）；  EGFR单抗：**西妥昔单抗\*（Cetuximab）**（FDA/NMPA批准用于结直肠癌；FDA批准用于头颈部鳞状细胞癌）、**帕尼单抗（Panitumumab）**（FDA批准用于结直肠癌）；  **曲妥珠单抗\*（Trastuzumab）**（FDA/NMPA批准用于乳腺癌）、**恩美曲妥珠单抗\*（Ado-trastuzumab emtansine）**（FDA/NMPA批准用于乳腺癌）、**曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛（Trastuzumab+Pertuzumab+Docetaxel）**（FDA批准用于乳腺癌）、**Trastuzumab deruxtecan**（FDA批准用于乳腺癌、胃癌、胃食管结合腺癌）、**拉帕替尼+卡培他滨\*（Lapatinib+Capecitabine）**（FDA/NMPA批准用于乳腺癌）、**奈拉替尼+卡培他滨（Neratinib+Capecitabine）**（FDA批准用于乳腺癌）、**Tucatinib+曲妥珠单抗+卡培他滨（Tucatinib+Trastuzumab+Capecitabine）**（FDA批准用于乳腺癌）、**Margetuximab+化疗**（FDA批准用于乳腺癌）、**伊尼妥单抗（Inetetamab）+化疗**（NMPA批准用于乳腺癌）、**曲妥珠单抗+顺铂+卡培他滨\*（Trastuzumab+Cisplatin+Capecitabine）**（FDA/NMPA批准用于胃癌、胃食管结合腺癌）、**曲妥珠单抗+顺铂+氟尿嘧啶\*（Trastuzumab+Cisplatin+5-Fluorouracil）**（FDA/NMPA批准用于胃癌、胃食管结合腺癌）、曲妥珠单抗+拉帕替尼（Trastuzumab+Lapatinib）（NCCN指南推荐用于乳腺癌、结直肠癌）、曲妥珠单抗+长春瑞滨（Trastuzumab+Vinorelbine）（NCCN指南推荐用于乳腺癌）、卡铂+紫杉醇+曲妥珠单抗（Carboplatin+Paclitaxel+Trastuzumab）（NCCN指南推荐用于子宫内膜癌、乳腺癌、子宫癌）、曲妥珠单抗+卡培他滨（Trastuzumab+Capecitabine）（NCCN指南推荐用于乳腺癌）、他莫昔芬+曲妥珠单抗 | 在乳腺癌中，HER2扩增对紫杉醇+曲妥珠单抗+多柔比星+环磷酰胺[PMID: 16236738]、多西他赛+环磷酰胺+曲妥珠单抗[ PMID: 24007746]、曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 透明质酸酶、曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛、曲妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗、曲妥珠单抗+拉帕替尼、Trastuzumab deruxtecan、奈拉替尼、曲妥珠单抗+长春瑞滨、拉帕替尼+卡培他滨、卡铂+紫杉醇+曲妥珠单抗、奈拉替尼+卡培他滨、曲妥珠单抗+卡培他滨、Margetuximab+化疗[PMID: 33480963]、伊尼妥单抗+化疗、曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+紫杉醇、他莫昔芬+曲妥珠单抗、氟维司群+曲妥珠单抗敏感[PMID: 29182361; PMID: 25524798; PMID: 24099077; PMID: 28592618; PMID: 22149875]；在非小细胞肺癌中，HER2突变对恩美曲妥珠单抗[PMID: 29989854]和Trastuzumab deruxtecan [J Clin Oncol. 2020; 38(suppl 15): abstr 9504]敏感,HER2 20号外显子插入突变对吡咯替尼敏感[PMID: 30596880],但HER2突变对埃克替尼、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、达可替尼、奥希替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗耐药[PMID: 22325357; PMID: 22761469]。在胃癌中，HER2扩增对曲妥珠单抗+顺铂+卡培他滨[PMID: 20728210]、曲妥珠单抗+顺铂+氟尿嘧啶[PMID: 20728210]、帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+铂类+氟嘧啶[PMID: 33167735]、拉帕替尼+卡培他滨+奥沙利铂[PMID: 27811012]敏感。 |
| **基因** | **检测内容** | **靶向药物** | **用药提示（仅供参考）** |
| **ERBB2**  **（HER2）** | 突变  扩增 | （NCCN指南推荐用于乳腺癌）、氟维司群+曲妥珠单抗（NCCN指南推荐用于乳腺癌）、曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+紫杉醇（Trastuzumab+Pertuzumab+Paclitaxel）（NCCN指南推荐用于乳腺癌）、曲妥珠单抗+化疗（Trastuzumab+Chemotherapy）（NCCN指南推荐用于乳腺癌、胃腺癌）、帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+铂类+氟嘧啶（Pembrolizumab+Trastuzumab+Platinum+ Fluoropyrimidine）（NCCN指南推荐用于胃腺癌）、紫杉醇+曲妥珠单抗+多柔比星+环磷酰胺（Paclitaxel+Trastuzumab+Doxorubicin+ Cyclophosphamide）（临床III期）、拉帕替尼+卡培他滨+奥沙利铂（Lapatinib+Capecitabine+Oxaliplatin）（临床III期）、多西他赛+环磷酰胺+曲妥珠单抗（Docetaxel+Cyclophosphamide+Trastuzumab）（临床II期）、吡咯替尼（Pyrotinib）（临床II期） |  |
| **KIT** | 突变 | **伊马替尼\*（Imatinib）**（FDA/NMPA批准用于胃肠道间质瘤、系统性肥大细胞增多症等）、**培唑帕尼\*（Pazopanib）**（FDA/NMPA批准用于肾细胞癌；FDA批准用于软组织肉瘤）、**普纳替尼（Ponatinib）**（FDA批准用于慢性髓细胞白血病、急性淋巴细胞白血病）、**瑞戈非尼\*（Regorafenib）**（FDA/NMPA批准用于肝细胞癌、结直肠癌、胃肠道间质瘤）、**尼洛替尼\*（Nilotinib）**（FDA/NMPA批准用于慢性髓细胞白血病）、**达沙替尼\*（Dasatinib）**（FDA/NMPA批准用于慢性髓细胞白血病；FDA批准用于急性淋巴细胞白血病）、**舒尼替尼\*（Sunitinib）**（FDA/NMPA批准用于胃肠道间质瘤）、**瑞派替尼\*（Ripretinib）**（FDA/NMPA批准用于胃肠道间质瘤） | 胃肠道间质瘤中，KIT 11号外显子突变对伊马替尼[PMID: 26687836]、培唑帕尼[PMID: 27068858]、普纳替尼[J Clin Oncol. 2015; 33(suppl 15): abstr 10535]、瑞戈非尼[PMID: 27371698; PMID: 22614970]、尼洛替尼[PMID: 25882987]和达沙替尼[PMID: 29315500]、舒尼替尼[PMID: 26772734]、瑞派替尼[PMID: 32511981]敏感，与11号外显子突变相比，9号外显子突变对伊马替尼的敏感性中等[PMID: 14645423]；在皮肤黑色素瘤中，KIT激活突变对伊马替尼敏感[PMID: 23775962; PMID: 21642685]。 |
| **KRAS** | 突变 | EGFR抑制剂：**厄洛替尼\*（Erlotinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**吉非替尼\*（Gefitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**阿法替尼\*（Afatinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**达可替尼\*（Dacomitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**奥希替尼\*（Osimertinib）**(FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**埃克替尼\*（Icotinib）**（NMPA批准用于非小细胞肺癌）；  **Sotorasib**（FDA批准用于非小细胞肺癌）；  索拉非尼+卡铂+紫杉醇（Sorafenib+Carboplatin+Paclitaxel）（临床III期）；  EGFR单抗：**西妥昔单抗\*（Cetuximab）**（FDA/NMPA批准用于结直肠癌；FDA批准用于头颈部鳞状细胞癌）、**帕尼单抗（Panitumumab）**（FDA批准用于结直肠癌） | 结直肠癌中，KRAS野生型对EGFR抗体类药物西妥昔单抗和帕尼单抗敏感[PMID: 18202412; PMID: 18316791]，12、13、61密码子突变导致KRAS信号通路持续激活，可能无法从EGFR抗体类药物获益；肺癌中，12、13、61密码子突变对EGFR TKI（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼等）的敏感性降低[PMID: 18349398; PMID: 23401440; PMID: **18024870**]；非小细胞肺癌中，KRAS G12C突变的患者对Sotorasib敏感[PMID: 32955176]；黑色素瘤中，KRAS扩增的患者对索拉非尼+卡铂+紫杉醇敏感[PMID: 26307133]。 |
| **MAP2K1**  **（MEK1）** | 突变 | EGFR抑制剂：**厄洛替尼\*（Erlotinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌） | 口腔癌中， MAP2K1 E322K对厄洛替尼敏感[PMID: 26181029]。 |
| **MET** | 突变  扩增 | **克唑替尼\*（Crizotinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌；FDA批准用于间变性大细胞淋巴瘤）、**Capmatinib**（FDA批准用于非小细胞肺癌）、**赛沃替尼**（**Savolitinib**）（NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**Tepotinib**（FDA批准用于非小细胞肺癌）；  EGFR抑制剂：**厄洛替尼\*（Erlotinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**吉非替尼\*（Gefitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**阿法替尼\*（Afatinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**达可替尼\*（Dacomitinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**奥希替尼\*（Osimertinib）**(FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）、**埃克替尼\*（Icotinib）**（NMPA批准用于非小细胞肺癌） | 非小细胞肺癌中，高水平的MET扩增对克唑替尼[PMID: 21623265; J Clin Oncol. 2014; 32(suppl 15): abstr 8001]、Capmatinib [PMID: 32877583]敏感，MET外显子14跳跃突变对Capmatinib [PMID: 32877583]、赛沃替尼[J Clin Oncol. 2020; 38(suppl 15): abstr 9519]、克唑替尼[PMID: 31932802]、Tepotinib敏感[PMID: 32469185]；并且MET扩增与EGFR突变的非小细胞肺癌患者的EGFR抑制剂（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、达可替尼、奥希替尼）耐药相关[PMID: 29624806; PMID: 31131689; PMID: 27528220; PMID: 29571987]。 |
| **NRAS** | 突变 | 贝美替尼（Binimetinib）（NCCN指南推荐用于皮肤黑色素瘤）；  EGFR单抗：**西妥昔单抗\*（Cetuximab）**（FDA/NMPA批准用于结直肠癌；FDA批准用于头颈部鳞状细胞癌）、**帕尼单抗（Panitumumab）**（FDA批准用于结直肠癌） | 结直肠癌中，NRAS野生型对西妥昔单抗[PMID: 30463680]、帕尼单抗（EGFR单抗）[PMID: 29587749; PMID: 29737864]敏感性增加；黑色素瘤中，NRAS突变的患者对贝美替尼敏感[PMID: 28284557]。 |
| **NTRK** | 融合 | **恩曲替尼（Entrectinib）**（FDA批准用于实体瘤、非小细胞肺癌）；  **拉罗替尼（Larotrectinib）**（FDA批准用于实体瘤） | 局部晚期或转移性实体瘤中，NTRK融合的成人或者儿童患者对恩曲替尼[PMID: 31838007]和拉罗替尼[PMID: 32105622]敏感。 |
| **PDGFRA** | 突变 | **伊马替尼\*（Imatinib）**（FDA/NMPA批准用于胃肠道间质瘤、慢性髓细胞白血病等）；  **达沙替尼\*（Dasatinib）**（FDA/NMPA批准用于慢性髓细胞白血病；FDA批准用于急性淋巴细胞白血病）；  **阿伐替尼\*（Avapritinib）**（FDA/NMPA批准用于胃肠道间质瘤；FDA批准用于系统性肥大细胞增多症） | 胃肠道间质瘤中，PDGFRA突变（除D842V）对伊马替尼敏感[PMID: 12181401]，PDGFRA D842V对达沙替尼敏感[PMID: 29315500; PMID: 18794084]，PDGFRA突变18号外显子对阿伐替尼敏感[PMID: 33465704]，PDGFRA D842V对伊马替尼产生耐药[PMID: 22718859]。 |
| **PIK3CA** | 突变 | **Alpelisib+氟维司群（Alpelisib+Fulvestrant）**（FDA批准用于乳腺癌） | 乳腺癌中，PIK3CA激活突变（E542K、E545K、E545Q、H1047L、H1047R等）可能对Alpelisib+氟维司群敏感[PMID：31091374]。 |
| **PTEN** | 突变 | **替西罗莫司（Temsirolimus）**（FDA批准用于肾细胞腺癌） | 非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤中，PTEN失活突变对替西罗莫司敏感[PMID: 16916489]。 |
| **RET** | 突变  融合 | **普拉替尼\*（Pralsetinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌，FDA批准用于甲状腺癌、甲状腺髓样癌）；  **Selpercatinib**（FDA批准用于甲状腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺髓样癌）；  **凡德他尼（Vandetanib）**（FDA批准用于甲状腺髓样癌）；  **卡博替尼（Cabozantinib）**（FDA批准用于甲状腺髓样癌、肾癌、肝细胞癌）；  **仑伐替尼\*（Lenvatinib）**（FDA/NMPA批准用于肝细胞癌、甲状腺癌） | 甲状腺癌中，RET融合和突变对Selpercatinib敏感[PMID: 33239432]，RET M918T对卡博替尼敏感[PMID: 27525386]；肺癌中，RET融合对仑伐替尼敏感[PMID: 31710864]；非小细胞肺癌中，RET融合和突变对Selpercatinib敏感[PMID: 33239432]、RET融合对普拉替尼敏感[ PMID: 33771190]，临床试验研究表明，RET融合对卡博替尼[PMID: 27825636]和凡德他尼[PMID: 27825616]敏感；凡德他尼是多靶点激酶抑制剂，RET是靶点之一[PMID: 27825616]。 |
| **ROS1** | 突变  融合 | **克唑替尼\*（Crizotinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌；FDA批准用于间变性大细胞淋巴瘤）；  **塞瑞替尼\*（Ceritinib）**（FDA/NMPA批准用于非小细胞肺癌）；  **恩曲替尼（Entrectinib）**（FDA批准用于实体瘤、非小细胞肺癌）；  **劳拉替尼（Lorlatinib）**（FDA批准用于非小细胞肺癌） | 非小细胞肺癌中，ROS1融合对克唑替尼（ALK/MET/ROS1抑制剂）[PMID: 30980071; PMID: 29596029]、塞瑞替尼[PMID: 28520527]、恩曲替尼[PMID: 31838015]、劳拉替尼[PMID: 31669155]敏感，ROS1融合与EGFR TKI的原发性耐药有关[PMID: 30568455; PMID: 31124056]。 |
| **SMO** | 突变 | **维莫德吉（Vismodegib）**（FDA批准用于基底细胞癌） | 髓母细胞瘤中，SMO D473H突变对维莫德吉发生继发性耐药[PMID: 19726788]；基底细胞癌中，SMO D473H突变对维莫德吉不敏感[PMID: 26546616]。 |
| **TSC1** | 突变 | mTOR抑制剂：**依维莫司\*（Everolimus）**（FDA/NMPA批准用于肾癌、神经内分泌癌、脂肪肉瘤等） | 膀胱癌中，TSC1 E636移码突变对mTOR抑制剂依维莫司敏感[PMID: 22923433]。 |

靶向突变基因信号通路解析

### 细胞增殖通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| MAP kinase signaling pathway  丝裂原活化蛋白激酶  信号通路 | TP53,PARP4,MAP3K1,FGF6,ACVR1B,AKT1,AKT2,AKT3,ARAF,AXL,BRAF,CEBPA,CRKL,CXCR4,DAXX,EGFR,EPHA7,ESR1/ER,ETV1,FAS,FGF10,FGF14,FGF19,FGF23,FGF3,FGF4,FGFR1,FGFR2,FGFR3,FGFR4,FUBP1,GNA11,GNA13,GNAQ,GNAS,ADGRA2,GRIN2A,H3F3A,HNF1A,HRAS,IGF2R,JUN,KRAS,LRP1B,MAP2K1,MAP2K2,MAP2K4,MAPK1,MAPK14,MITF,MTOR,MYC,MYCL,NF1,NRAS,NTRK1,NTRK2,PARP1,PARP2,PARP3,PDGFRA,PDGFRB,RAC1,RAF1,RANK,RANKL,RARA,RB1,SRC,TGFBR2,TNF/TNF-alpha,TNFRSF14,TSC2,MAX |
| MAPK（丝裂原活化蛋白激酶）是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内，在细胞的增殖、分化和迁移过程中具有至关重要的作用。在哺乳动物机体中至少有5个亚族：胞外信号调节激酶（ERK1/2），JUN 氨基末端激酶（JNK1/2/3），p38 激酶同工酶（p38α/β/δ），ERK3/4，ERK5。MAPK通路的基本组成是一种从酵母到人类都保守的三级激酶模式，通过MAPKKK（促丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶）、MAPKK（促丝裂原活化蛋白激酶激酶）和MAPK依次激活实现的。MAPK信号通路通过这些激酶的激活或失活调节细胞内的生物反应，参与肿瘤生长、增殖和转移。与正常组织相比，p38 MAPK信号通路在许多肿瘤中（如结直肠癌、食管癌和乳腺癌等）持续激活表达。BRAF抑制剂维莫非尼（Vemurafenib）、达拉非尼（Dabrafenib）及MEK抑制剂曲美替尼（Trametinib）、考比替尼已被FDA批准用于相关疾病的治疗；此外，部分生长因子受体抑制剂也可用于该通路相关疾病的治疗[PMID: 20626350; PMID: 22260669; PMID: 22187936; PMID: 22177953]。 |
| PI3K/AKT/mTOR  signaling pathway  PI3K/AKT/mTOR信  号通路 | TP53,RNF43,MET,KDR/VEGFR,IGF2,FGF6,CCND3,BRCA1,AKT1,AKT2,AKT3,AXL,BCL2,BCL2L1,BRAF,CBL,CCND1,CCND2,CCNE1,CDK4,CDK6,CDKN1A,CDKN1B,CRKL,CSF1R,EGFR,EPHA7,FGF10,FGF14,FGF19,FGF23,FGF3,FGF4,FGFR1,FGFR2,FGFR3,FGFR4,FLT1,FLT4,FRS2,FUBP1,GABRA6,ADGRA2,GRIN2A,GSK3B,HGF,HRAS,HSP90AA1/HSP90,IGF1R/IGFR,IGF2R,IL7R,INPP4B,IRS2,JAK1,JAK2,JAK3,KIT,KRAS,LYN,MAGI2,MAP2K1,MAP2K2,MCL1,MDM2,MTOR,MYB,MYC,MYCL,NRAS,PDGFRA,PDGFRB,PDK1,PIK3C2B,PIK3CA,PIK3CB,PIK3CG,PIK3R1,PIK3R2,PPP2R1A,PTEN,RAC1,RAF1,RICTOR,RPTOR,STK11,SYK,TEK,TNF/TNF-alpha,TSC1,TSC2,VEGFA,WEE1,TMEM127,FANCI |
| PI3K/AKT/mTOR信号通路在细胞生长、增殖，细胞周期及细胞凋亡的调控中起重要作用。多种生长因子激活磷脂酸肌醇3-激酶（PI3K），在质膜上产生第二信使PIP3，然后PIP3与细胞内含有PH结构域的信号蛋白Akt和PDK1结合，促使Akt的活化，后者作用于TSC复合体，并最终激活mTORCl复合体，使其下游靶蛋白磷酸化，调节蛋白翻译合成和细胞生长等。mTOR信号通路与肿瘤的发生密切相关，在多种肿瘤如膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、胃肠道间质瘤、肝癌、结肠癌、肺癌及卵巢癌等癌症中均可发现此通路的异常激活。mTOR信号通路目前已成为肿瘤治疗的重要药物靶点之一，相关的治疗药物依维莫司(Everolimus) 及替西罗莫司(Temsirolimus) 已被FDA批准用于晚期肾细胞癌的治疗[PMID: 21620960; PMID: 20005306; PMID: 19963289; PMID: 23641065; PMID: 22500797]。 |
| Regulation of eIF4E  and p70 S6 Kinase  eIF4E and p70 S6激酶调节信号通路 | GNA11,GNA13,GNAS,IGF2R,MTOR,PDK1,PTEN,RICTOR,TSC1,TSC2 |
| 真核起始因子4E（eIF4E）可以与eIF4A和eIF4G共同组成eIF4F复合物，P70 S6K是核糖体40S小亚基S6蛋白激酶, 在真核蛋白翻译和合成过程中起重要作用。生长因子及细胞因子等信号分子，通过对PI3K、PDK1/2、Akt/PKB及FRAP/mTOR激酶连续性激活，可启动对eIF4复合体及p70S6K的调控；此外，Erk及p38 MAPK通过激活MNK1/2，对eIF4E进行调控。eIF4E是原癌基因，可影响细胞的生长和分化，其表达与多种肿瘤的发生、浸润和转移有关，相关疾病包括结肠癌、前列腺癌和乳腺癌等。p70 S6K与蛋白质的合成、mRNA的加工以及细胞的生长和凋亡等进程密切相关，过度激活会导致肿瘤的发生。该通路的靶向药物主要有mTOR抑制剂，如FDA批准的替西罗莫司（Temsirolimus）、依维莫司（Everolimus）等[PMID: 20932932; PMID: 18245460; PMID: 22168436; PMID: 16679021]。 |
| G-Protein-Coupled  receptors signaling  pathway  G蛋白偶联受体信号通路 | ARFRP1,AXL,CXCR4,EPHA7,GNA11,GNA13,GNAQ,GNAS,GRM3,NFE2L2,PTCH1,NCAIP,SOX10,SRC,TSHR |
| G蛋白偶联受体（GPCRs）是细胞表面蛋白中最大的一个家族，目前已知成员1200多个，在胞外信号向胞内转导过程中起到重要作用。GPCRs信号通路在正常生理功能中发挥着多种作用，调控激素、神经递质、生长因子、气味和光等介导的生理行为，部分通路已被证明是原癌基因信号通路的关键调控者。GPCRs活化可引起G蛋白的α和β亚基分离并触发信号通路，其中两个主要的通路分别涉及第二信使环腺苷酸(cAMP) 和磷脂酰肌醇。G蛋白中癌症关键基因Gα12/13调控细胞骨架，与细胞迁移有关，同时能募集Src家族或PLCβ，从而介导PKC和CaMKII的活化，进一步激活MAPK通路和小G蛋白（Ras，Rac，Rho）等细胞信号, 推进细胞周期进程，促进细胞增殖，引发肿瘤发生。目前已在卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等中发现GPCRs的高表达。基于GPCR在生理病理过程中的重要生物学作用，这一蛋白家族也是目前最重要的药物作用靶点，超过50%的临床药物以及正在研发的药物均以GPCRs作为靶点[PMID: 17496911; PMID: 20079433; PMID: 17496910]。 |
| SAPK/JNK signaling  cascades  SAPK/JNK信号级联通路 | AXL,CRKL,DAXX,EPHA7,GNA11,GNA13,GNAQ,HNF1A,JUN,RAC1,SMAD4,STAT3 |
| JNK是c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N terminal kinase, JNK），由于JNK信号通路在细胞反应中起重要作用，并被多种细胞外应激信号激活，因而JNK也被称为应激活化蛋白激酶（stress activated protein kinase, SAPK）。JNK有JNK1（SAPK）、JNK2（SAPK）、JNK3（SAPL）三种同工酶。JNK信号通路在细胞分化、细胞凋亡、应激反应以及多种人类疾病的发生发展中起着至关重要的作用。JNK/p38MAPK信号通路的激活参与了不同刺激所致的一些常见的恶性肿瘤细胞凋亡的启动，包括胃癌、肺癌、乳腺癌等[PMID: 22253282; PMID: 22260670; PMID: 21333379; PMID: 21333379]。 |
| Receptor Tyrosine  kinase signaling  pathway  受体酪氨酸激酶信号通路 | RET,MET,FLT3,FGF6,EGF,ABL1,ABL2,AKT1,AKT2,AKT3,ALK,ARAF,BCR,BRAF,BRD4,CBL,CDKN1A,CDKN1B,CRKL,CSF1R,DDR2,EGFR,EPHA3,EPHA5,EPHB1,ERBB2,ERBB3,ERBB4,ERRFI1,ESR1/ER,ETV4,FGF10,FGF14,FGF19,FGF23,FGF3,FGF4,FGFR1,FGFR2,FGFR3,FGFR4,FLT1,FLT4,FRS2,FUBP1,GSK3B,HGF,HRAS,IGF-1,IGF1R/IGFR,IRS2,JUN,KIT,KRAS,LRP1B,MAP2K1,MAP2K2,MAP2K4,MAPK1,MAPK14,MTOR,MYC,NF1,NRAS,NTRK1,NTRK2,NTRK3,PAK3,PTPRD,PDGFRA,PDGFRB,PDK1,PIK3CA,PIK3CB,PIK3CG,PIK3R1,PIK3R2,PLCG2,PRKAR1A,PRKCI,PRSS8,PTEN,PTPN11,RAC1,RAF1,REL,RICTOR,ROS1,RPTOR,SLC19A1,SOCS1,SRC,SYK,TNF/TNF-alpha,TSC1,TSC2,SPINK1 |
| 受体酪氨酸激酶（RTKs）是一类催化ATP的γ-磷酸转移到蛋白质酪氨酸残基上的激酶，参与多种底物蛋白酪氨酸残基磷酸化。受体酪氨酸激酶细胞信号通路可以调控细胞生长、增殖、分化、生存、基因转录、代谢调节等一系列的活动，并与PI3K/AKT、MAPK、AMPK等信号通路交互作用。EGFR、IR、PDGFR、FGFR是不同类型的RTKs，结构相似但引起的最终细胞生物学效应各不相同。配体如EGF与受体结合触发受体的同源或异源二聚体复合物形成而激活下游的信号分子；同时机体也能通过负反馈机制抑制受体激活信号。RTKs的结构异常导致细胞发生恶变，Fms基因和ErbB家族基因突变，其表达的受体不依赖配体而持续激活下游通路，是细胞恶变的常见机制之一。许多上皮来源的肿瘤细胞，如乳腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌、肾癌、卵巢癌、结肠癌、膀胱癌、肝癌及脑胶质瘤中都存在EGFR 高表达。目前，以酪氨酸激酶为靶点的药物研究是癌症治疗中十分活跃的领域之一，尤其多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，索拉非尼（Sorafenib）、舒尼替尼（Sunitinib）及凡德他尼（Vandetanib）等药物已被FDA批准用于相关肿瘤治疗[PMID: 24651011; PMID: 23949426; PMID: 22785351]。 |

### 细胞周期相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| Phosphatidylinositol  signaling pathway  磷脂酰肌醇信号通路 | HDAC6,EGFR,GNA11,GNAS,IGF2R |
| 磷脂酰肌醇途径是G蛋白偶联受体的信号转导通路中的一种途径，在磷脂酰肌醇信号通路中胞外信号分子与细胞表面G蛋白耦联型受体结合，激活质膜上的磷脂酶C（PLC-β），使质膜上4，5-二磷酸磷脂酰肌醇（PIP2）水解成1，4，5-三磷酸肌醇（IP3）和二酰基甘油（DG）两个第二信使，胞外信号转换为胞内信号。IP3与内质网上的IP3配体门钙通道结合，开启钙通道，使胞内Ca2+浓度升高。激活各类依赖钙离子的蛋白。DG结合于质膜上，可活化与质膜结合的蛋白激酶C（PKC），PKC可以使蛋白质的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化是不同的细胞产生不同的反应，如细胞分泌、肌肉收缩、细胞增殖和分化等。PKC的活化不仅与正常细胞的生长、分化、凋亡等多种生物学效应有关，更在肺癌、结直肠癌等肿瘤的发生、发展、转移等方面发挥重要作用。靶向PKC的肿瘤药物目前处于临床研发阶段[PMID: 24281010]。 |
| Cell cycle signaling  pathway  细胞周期信号通路 | XPC,TP53,POLE,POLD1,NUP93,MSH2,HDAC6,EP300,CCND3,BRCA1,ABL1,ATM,ATR,AURKA,AURKB,BARD1,BLM,BTG1,C11orf30,CCND1,CCND2,CCNE1,CDC73,CDK12,CDK4,CDK6,CDK8,CDKN1A,CDKN1B,CDKN2A,CDKN2B,CDKN2C,CHEK1,CHEK2,CREBBP,ERCC1,ERCC2,ERCC4,ESR1/ER,FBXW7,GSK3B,GSTP1,H3F3A,HDAC1,HDAC2,MDM2,MEN1,MRE11A,MSH6,MYC,NBN,PLK1,PRKDC,RAD50,RAD51,RANBP2,RB1,REL,SLC19A1,SMAD2,SMAD3,SMAD4,STAG2,TERT,TOP1,TOP2A,TYMS,XPO1,XRCC1,MAX |
| 细胞周期信号通路参与调控细胞的生长、增殖及分化。细胞周期由四个时期组成：G1期、S期、G2期及M期，各个时期依次进行且受到严格而精细的调控。细胞周期检验点是决定细胞能否进入下一时期的监控点，是细胞周期中的一种反馈调节机制。在异常事件发生时（DNA 损伤、复制阻滞、纺锤体组装异常等），细胞周期检验点即被激活阻断细胞进程，获得修复时间并诱导一系列修复基因表达。其功能异常可导致细胞异常增殖，产生肿瘤。其中细胞周期蛋白依赖性激酶CDK及细胞周期蛋白Cyclin是肿瘤药物的有效潜在靶标。CDK4/6抑制剂哌柏西利已被FDA批准用于转移性乳腺癌的治疗。此外，目前最常用的抗肿瘤药物是直接损伤细胞DNA的化疗药物，而细胞中存在的细胞周期检验点及DNA修复机制是影响化疗药物疗效及造成耐药的主要因素[PMID: 21401839; PMID: 25619690; PMID: 18267085; PMID: 19238148; PMID: 20818418; PMID: 22713868]。 |

### 免疫相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| Immunology  signaling pathway  免疫相关信号通路 | PDCD1,MAP3K1,AKT1,AKT2,AKT3,BCL6,BTK,CARD11,CBL,CD22,CD274,CD74,CD79A,CD79B,CDK4,FAM46C,FCGR3A,FRS2,GSK3B,HRAS,IKBKE,IKZF1,IL7R,INHBA,IRF4,JUN,KLHL6,KRAS,LMO1,LYN,MAP2K1,MAP2K2,MAP2K4,MPL,MYD88,NFKBIA,NRAS,PAK3,PARK2,PDCD1LG2,PIK3C2B,PIK3CA,PIK3CB,PIK3CG,PIK3R1,PIK3R2,PLCG2,RAC1,RAF1,REL,SYK,TNF/TNF-alpha,TNFAIP3 |
| 机体免疫包括先天性免疫和后天性免疫，参与机体免疫的免疫细胞主要包括T 淋巴细胞、B淋巴细胞树突状细胞、单核/巨噬细胞等。免疫调节过程包含T细胞和B细胞的活化、增殖、外源性抗原的清除及肿瘤细胞死亡感应等相关的信号通路的相互作用。免疫检查点是指免疫系统中存在的一些抑制性信号通路，调节外周组织中免疫反应的持续性和强度以避免组织损伤，并参与维持对于自身抗原的耐受。利用免疫检查点的抑制性信号通路抑制T细胞活化是肿瘤逃避免疫杀伤的重要机制之一。对于免疫检查点抑制分子如CTLA4及PD-1进行阻断也是肿瘤免疫治疗的有效策略之一，免疫检查点抑制剂伊匹单抗、纳武利尤单抗已被FDA批准用于相关疾病的治疗[PMID: 20713514; PMID: 19230643; PMID: 24316048; PMID: 19775907; PMID: 24480409; PMID: 19827951; PMID: 17624944; PMID: 23470321]。 |

### 炎症相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| TGF-β signaling  pathway  TGF-β 信号通路 | EP300,AR,ACVR1B,BMPR1A,CBFB,CDKN2B,CREBBP,ESR1/ER,INHBA,MYC,PIK3C2B,PPP2R1A,REL,RUNX1,SMAD2,SMAD3,SMAD4,TGFBR2,TNF/TNF-alpha |
| TGF-β信号通路是一个包含众多成员的多功能细胞因子大家族，通过调节细胞的生长、增殖、分化、迁移和凋亡等过程，在组织与器官的发生和形成（胚胎发育、骨骼等器官形成）、机体的免疫反应等生物过程中发挥重要的功能。信号通路的激活首先是TGF-βs配体分子与受体结合，从而使受体TβRs磷酸化，磷酸化的TβR-I直接作用于底物Smads蛋白，活化的Smads就将配体与受体作用的信号从细胞膜、胞浆传递到细胞核内，再与其他核内因子协同激活或者抑制靶基因的转录。Smads是细胞内重要的TGF-β信号转导和调节分子，其功能发生异常会影响TGF-β信号的传导，从而导致肿瘤的发生。研究显示肝癌、结肠癌、胃癌、肾癌、胰腺癌、头颈部肿瘤等肿瘤中都发现有Smad基因的突变，其中以Smad2、Smad4基因突变较为常见。TGF-β在肿瘤组织中起复杂的双向作用，在肿瘤早期，TGF-β作为上皮细胞生长负调节剂抑制肿瘤生长，而在肿瘤进展期或晚期，则起到促进肿瘤生长作用[PMID: 22226817; PMID: 20495575; PMID: 18000526; PMID: 23973329]。 |
| NF-κB signaling  pathway  NF-κB信号通路 | TP53,MAP3K1,AKT1,AKT2,AKT3,ATM,BCL2,BCL2L1,FAS,MYD88,NFKBIA,NTRK1,PIK3CA,PIK3CB,PIK3CG,PIK3R1,PIK3R2,PRKAR1A,RANK,RANKL,REL,SMARCA4,SMARCB1,TNF/TNF-alpha |
| 经典NF-κB信号通路的传导是发生在细胞质中的级联反应。当外界信号作用于细胞后会启动细胞质中NF-κB信号通路的传导，促进NF-κB从细胞质转移到细胞核，行使其转录因子的功能，调控靶基因的表达。NF-κB参与包括免疫、炎症、细胞凋亡及增殖等多种细胞生物学过程。NF-κB信号通路具有双向效应，NF-κB促进细胞调亡能抑制肿瘤发生，而异常活化则能推进细胞周期演进并抑制凋亡，从而促进细胞癌变。p53和NF-κB通路是损伤诱导凋亡的主要途径。目前发现，Burkitt淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、头颈癌、食管癌及宫颈癌等都与NF-κB的组成性激活有关。硼替佐米是用于抑制NF-κB活化的蛋白酶抑制剂，被FDA批准用于多发性骨髓瘤的治疗[PMID: 18267068; PMID: 22435551; PMID: 23312890]。 |
| Jak-STAT signaling  pathway  Jak-STAT信号通路 | EP300,CCND3,AKT1,AKT2,AKT3,AXL,BCL2,BCL2L1,CBL,CCND1,CCND2,CREBBP,CRLF2,CXCR4,EGFR,EPHA7,ETV5,IL7R,JAK1,JAK2,JAK3,MPL,MTOR,MYC,PIK3CA,PIK3CB,PIK3CG,PIK3R1,PIK3R2,PTPN11,SOCS1,SRC,STAT3,STAT4,HOXB13 |
| Jak是胞质酪氨酸激酶，包括Tyk2、Jak1、Jak2、Jak3四个成员，在细胞因子信号转导的初始步骤中起着至重要的作用。Jak与细胞因子结合而被激活，激活后可使底物蛋白Stat磷酸化，磷酸化的Stat形成同源和异源二聚体，进入细胞核，激活靶基因的转录。Jak-STAT信号通路参与细胞的增殖、分化、凋亡、炎症以及免疫调节等许多重要的生物学过程，且细胞中存在MAPK-STAT信号转导的旁路或调节方式。PIAS、SH-PTPs、SOCS等蛋白分子的协同作用可以对Jak-STAT信号通路进行负调控。该信号通路的异常激活，可导致基因组稳定性下降、细胞周期出现异常，最终导致肿瘤的形成。其中Stat1、Stat3 和Stat5 的表达与肿瘤形成的关系最为密切，在子宫平滑肌肉瘤、白血病、乳腺癌、肺癌、结肠癌、黑色素瘤、前列腺癌、骨髓瘤等疾病中均发现相关基因的突变或高表达。目前有大量针对JAK/STAT通路的靶向研究，主要以JAKs和STATs为治疗靶点。JAK抑制剂Ruxolitinib、Tofacitinib已被FDA批准用于相关疾病的治疗[PMID: 22355058; PMID: 22869151; PMID: 19851315]。 |

### 侵袭和转移相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| Cytoskeletal  regulation and vesicle  trafficking signaling  Pathway  细胞骨架调节及囊泡  运输信号通路 | APC,BAP1,EPCAM,GNA13,GSK3B,KEAP1,PIK3C2B,PTEN,RAC1,SLIT2,SPTA1,SRC,STAT3 |
| 细胞骨架通常指的是细胞质骨架，包括微管、微丝、中间纤维等，与鞭毛的运动、胞浆运输、细胞增殖、迁移和侵袭密切相关。其中Ezrin 蛋白作为膜与细胞骨架的连接分子，其在细胞内的表达和活性与细胞骨架的重排密切相关，一些研究发现转移能力较强的肿瘤细胞系均伴有Ezrin过表达。Rho蛋白主要通过其效应物ROCK调节细胞骨架蛋白，介导信号传导，连接胞外刺激和肌动蛋白骨架的组装，其中以Rho、Rac、Cdc42家族成员在细胞运动及肿瘤侵袭中的作用研究最为广泛。在黑色素瘤、肝癌、结肠癌、肺癌、睾丸生殖细胞癌、头颈部鳞状上皮细胞癌、胰导管腺癌及炎性乳腺癌中，发现有Rho蛋白的表达异常，与预后不良密切相关。在以细胞骨架为靶点的抗肿瘤药物的研究中，主要针对微丝及微管，通过抑制其蛋白活性，进而影响其生物学功能[PMID: 22193159; PMID: 22108200; PMID: 20031384; PMID: 21850706; PMID: 21807492]。 |
| cellular architecture  and  microenvironment  signaling pathway  细胞结构及微环境信号通路 | CDH1,EPCAM,FLCN,KEAP1,KEL,MAGI2,PREX2,SLIT2 |
| 肿瘤微环境包括许多基质细胞及与肿瘤细胞传递微环境信息的细胞因子。在肿瘤微环境中，肿瘤细胞与免疫细胞，以及肿瘤细胞与细胞因子之间相互作用共同促进或者抑制肿瘤的进展，迁移，侵袭等。其中可以通过VEGF诱导血管的形成，通过分泌TGFβ 而抑制免疫细胞的增殖，通过表达相应的受体如CCR5等趋化位于其他器官中的趋化因子，从而引起肿瘤的转移，通过合成并分泌金属基质蛋白酶（MMPs），使得肿瘤更具有侵袭性，通过CDH1基因的失活而低表达或者不表达E-cadherin，降低细胞黏附性，使得细胞更具有运动性。目前，靶向VEGF的单克隆抗体贝伐珠单抗被批准用于多种实体瘤的治疗[PMID: 24765667]。 |

### 血管生成相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| VEGF and angiogenesis signaling pathway  VEGF和血管生成信号通路 | KDR/VEGFR,AKT1,AKT2,AKT3,CBL,EGFR,ESR1/ER,ETV6,HGF,HRAS,KRAS,MAP2K1,MAP2K2,MTOR,NRAS,PIK3C2B,PIK3CA,PIK3CB,PIK3R1,PIK3R2,RAF1,REL,SMAD2,SMAD3,SRC,VEGFA,VHL |
| 血管内皮生长因子受体(VEGFR)与其配体结合后激活下游的信号级联反应，包括PI3K-Akt通路、p38-MAPK通路及Raf通路，进而控制血管内皮细胞的存活，增殖和迁移，促进血管新生并提高血管通透性。血管生成是肿瘤发生发展的重要因素，新生血管不仅为病变组织提供养分，保证其生长繁殖，同时使得肿瘤细胞与个体的血液循环系统直接相通，是恶性肿瘤发生远处转移播散的必要条件。在乳腺癌、非小细胞肺癌、大肠癌、前列腺癌等肿瘤中发现VEGF及其受体、MMP、HIF的过表达。因此，血管内皮生长因子及相关信号转导通路是许多抗肿瘤靶向药物的靶标。一些抗体类药物如抗VEGF抗体-贝伐珠单抗（Bevacizumab)，VEGFR2酪氨酸激酶抑制剂如仑伐替尼（Lenvatinib）、阿帕替尼（Apatinib），及小分子抑制剂如舒尼替尼(Sunitinib)、索拉非尼（Sorafenib）等已被FDA批准用于相关癌症的治疗[PMID: 24314323; PMID: 22212932; PMID: 21807843; PMID: 18079100]。 |

### 基因组不稳定相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| DNA damage/repair  signaling pathway  DNA损伤修复信号通路 | MSH3,FANCM,XPC,TP53,SF3B1,POLD1,MSH2,DOT1L,CHD4,CCND3,BRCA2,BRCA1,ATRX,ATM,ATR,BARD1,BCL6,BLM,BRIP1,C11orf30,CCND1,CCND2,CCNE1,CDK12,CDK4,CDK6,CDKN1A,CDKN2A,CHD2,CHEK1,CHEK2,DPYD,ERCC1,ERCC2,ERCC4,ETV6,EWSR1,EZH2,FANCA,FANCC,FANCD2,FANCE,FANCF,FANCG,FANCL,FAS,KDM5C,KDM6A,KMT2C,MDM2,MDM4,MLH1,MRE11,MSH6,MUTYH,NBN,NPM1,NSD1,PALB2,PARP1,PMS2,PRDM1,PRKDC,PTEN,RAD50,RAD51,RAD51C,RAD51D,RANBP2,REL,RUNX1T1,SLC19A1,SMARCA4,SOD2,STAG2,TMPRSS2,TSC2,TYMS,U2AF1,XRCC1,ZNF703,WRN,ERCC3,FANCI |
| 多种因素可导致细胞DNA损伤，如紫外照射、药物作用等外源因素和DNA复制错误、自由基氧化等内源作用。p53基因通过参与诱导细胞周期阻滞、促进细胞凋亡和DNA的修复等过程，发挥着避免受损DNA累积、维持基因组的稳定及调节细胞的分化与衰老等功能活动。DNA发生损伤后，ATM/ATR基因激活p53，轻度DNA损伤时，p53诱导CDK抑制剂引起细胞周期G1期阻滞，同时还可诱导DNA修复基因活化，进行DNA修复。活化的MDM2、Bax、DR5、Fas等基因参与p53介导的DNA修复过程。p53突变的细胞中，DNA损伤后不能通过p53的介导进入G1停滞和DNA修复，因此DNA受损的细胞可进入增殖阶段，最终导致恶性肿瘤发生。目前，在多种肿瘤中发现有p53基因变异，针对p53与DNA损伤修复信号通路的相关药物正在研究之中[PMID: 22333261; PMID: 19668191; PMID: 22499945; PMID: 20471942]。 |
| Nuclear receptor  signaling pathway  核受体信号通路 | TAF1,NUP93,CIC,AR,ABCB1,ABCC2,ARID1B,ASXL1,CTCF,CYP2B6,CYP3A4,ESR1/ER,FOXL2,GID4,H3F3A,IGF2R,LZTR1,NCOR1,PBRM1,PPARG,SRC,ZBTB2,ZNF217 |
| 核受体（NR）超家族由甾体激素、甲状腺激素、维甲酸、维生素D等化学信号的受体及配体未明的多种孤儿受体组成。该家族成员的主要功能是作为配体激活的转录因子，调控代谢、发育、生殖相关基因的表达与多种癌症相关。核受体相关的肿瘤多为雌激素受体（ER）异常所引起，正常状态下ER与热休克蛋白（HSP）、Myc 蛋白形成复合物，被限制在胞质中，当与雌激素结合时，ER形成同源二聚体进入细胞核，刺激目的基因表达，使细胞从G1期进入S期，由于雌激素这种刺激作用，增加了DNA复制过程中产生错误的机会，积累基因突变，从而导致肿瘤的发生。在乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等多种肿瘤中发现高水平的NR。核受体作为调控基因表达的关键因素，可作为药物的作用靶点[PMID: 23652116; PMID: 24679540; PMID: 24577401; PMID: 24975497; PMID: 24505618]。 |

### 凋亡抑制相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| Apoptosis signaling  pathway  细胞凋亡信号通路 | TP53,PARP4,MAP3K1,AKT1,AKT2,AKT3,ATM,ATR,BCL2,BCL2L1,BCL2L2,CASP8,CYLD,ERG,FAS,IGF2R,IRF2,JUN,MYD88,NFKBIA,NTRK1,PARP1,PARP2,PARP3,PDK1,PIK3CA,PIK3CB,PIK3CG,PIK3R1,PIK3R2,PRKAR1A,PTEN,SRC,STAT3,TNF/TNF-alpha,TOP1 |
| 细胞凋亡又称程序性细胞死亡，主要的凋亡途径为由膜死亡受体介导的外源性通路和线粒体介导的内源性通路。外源性通路是一个由FAS配体/FAS受体介导的通路，通过细胞外的一些因素来引发；内源性通路由线粒体控制且由细胞内的一些因素来引发。两条通路都可以触发凋亡蛋白酶的级联反应，启动细胞的死亡。凋亡相关基因如TNF受体家族（如FAS 等）、caspase家族及BCL-2家族（如BAK1、BAX 等）等的突变或表达异常可阻断细胞凋亡，促使肿瘤发生。在淋巴瘤、黑色素瘤、胃癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌和结肠癌等多种肿瘤中，均发现相关基因的突变、甲基化或表达异常。靶向抑制剂如Bcl-2抑制剂Navitoclax和Obatoclaxs等已进入II-III期临床试验，Oblimersen也被广泛用于肺癌、黑色素瘤等相关临床试验研究[PMID: 22293567; PMID: 21959933; PMID: 21056595; PMID: 20151314]。 |
| Death receptor  signaling pathway  死亡受体信号通路 | BCL2L2,CASP8,CYLD,DAXX,FAS,PARP1,PARP3,TNF/TNF-alpha,TNFRSF141 |
| 细胞表面的死亡受体是肿瘤坏死因子受体（TNFR）超家族的成员，特点是胞外具有富含Cys的结构域，胞质区有一具有蛋白水解功能的“死亡区域”，使得死亡信号进一步传递，从而启动凋亡。死亡受体介导细胞凋亡的途径主要是通过TNFR、TRAIL、Fas/FasL 诱导的，各途径主要是通过跨膜受体将信号由胞外传递到胞内，衔接蛋白与受体结合后，再与执行蛋白结合，进而诱导细胞凋亡[PMID: 22078876; PMID: 21295084; PMID: 2195993; PMID: 22075988; PMID: 21232017]。 |
| Autophagy signaling  pathway  自噬信号通路 | BCL2L2,KMT2A,MTOR,MYCN,PARP1 |
| 自噬是一个保守的分解代谢过程，存在于大部分真核细胞中，是细胞内的再循环系统。自噬在各种生命活动中发挥着重要的作用，比如在应激条件下，如饥饿、低氧、热应激和药物处理，可诱导自噬，从而加速细胞内的新陈代谢。该通路在代谢废物清除、结构重建、细胞生长发育、蛋白代谢平衡维持和细胞内环境稳定中起重要作用。研究发现，mTOR、PI3K-Akt、MAPK、NF-κB等信号通路均参与自噬信号通路调控。其中mTOR在自噬调控中扮演非常重要的角色，是自噬调节的主要分子，其为负调节分子，p53在体内也发挥抑制自噬作用；而Beclin-1与III类PI3K形成复合物则促进自噬。自噬对肿瘤生长是一把双刃剑，随着肿瘤进展阶段的不同，自噬所扮演的角色也不尽相同。在肿瘤发生早期，自噬发挥肿瘤抑制作用；肿瘤中晚期，自噬则发挥促进肿瘤细胞生长、存活的作用[PMID: 22025673; PMID: 24907664]。 |

### 能量代谢相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| Cellular metabolism  signaling pathway  细胞代谢信号通路 | PRSS1,SLC22A16,SDHA,POLE,POLD1,PARP4,NUP93,FAT1,CYP2D6,CYP2A6,ATIC,ABCC1,ABCC2,ABCC4,ABCG2,AKT1,AKT2,AKT3,ARID1A,CCND1,CDK8,CEBPA,CXCR4,CYP1A2,CYP1B1,CYP2C19,CYP2C8,CYP3A4,CYP3A5,DHFR,DNMT3A,DPYD,ERCC2,FBXW7,FH,GATA2,GATA4,GNA11,GNA13,GNAQ,GNAS,GSTP1,HNF1A,HSD3B1,IDH1,IDH2,IGF1R/IGFR,IGF2R,INPP4B,IRS2,KDM5A,MED12,MEF2B,MTHFR,MTOR,MYC,NFE2L2,NKX2-1,PARP1,PARP2,PARP3,PIK3C2B,PIK3CA,PIK3CB,PIK3CG,PIK3R1,PIK3R2,PPP2R1A,RANBP2,RPTOR,SDHB,SDHC,SDHD,SETD2,SLC19A1,SLCO1B3,SMARCA4,SMARCB1,SMARCD1,STK11,TET2,TPMT,TSC1,TSC2,TYMS,UGT1A1,UMPS,SDHAF2 |
| 根据Warburg理论，肿瘤发生有且仅有一个最初原因，即正常细胞的氧化呼吸被糖类物质发酵所取代。肿瘤细胞用糖酵解替代正常组织细胞的氧化磷酸化，以维持细胞内正常的ATP和NADH水平。ATP和NADH是生物大分子合成、生物膜整合、离子浓度维持和DNA合成所必需的。肿瘤细胞除了对糖酵解的依赖外，也需要谷氨酰胺，它可以为三羧酸循环提供草酰乙酸等能源性前体物质，从而激活磷酸戊糖途径。基因突变可能是代谢和能量失衡的结果或补偿性反应。HIF1-α、c-myc、ras、IGF-1和PI3K/Akt/mTOR，IDH1/2等信号分子在糖酵解代谢中发挥了重要作用。针对能量代谢相关信号及分子的靶向药物正广泛应用于临床。经典的致瘤信号通路常常和能量代谢通路交联，如PI3K/AKT和mTOR通路，信号通路抑制和能量限制联合治疗已成为热门治疗方案[PMID: 21769098; PMID: 21937710; PMID: 23102217; PMID: 21892142; PMID: 23540690; PMID: 19995572]。 |

### 肿瘤干细胞相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| Hippo signaling  pathway  Hippo信号通路 | TP53,GLI2,CCND3,AXIN1,AXIN2,BMPR1A,CCND1,CCND2,CDH1,CTNNA1,CTNNB1,GSK3B,MYC,NF2,PPP2R1A,PRKCI,SMAD2,SMAD3,SMAD4,SOX2,TGFBR2 |
| Hippo是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，属于Step20样激酶家族，在进化过程中高度保守。Hippo信号通路成员包括其哺乳动物中同源物MST1/2，辅因子salvador以及激酶LATS1/2在细胞浓度过高时，Hippo信号通路经过磷酸级联反应使转录辅助因子YAP与TAZ的作用受到抑制，导致促进细胞增殖和抑制细胞凋亡的基因不能转录。Hippo信号通路在胚胎发育中对细胞的生长分化、组织器官大小和体积以及成体干细胞特性的维持和自稳态的保持等方面具有重要作用。同时，Hippo信号通路与Wnt信号通路、Notch信号通路等密切相关，在肿瘤（如肺癌、结直肠癌、乳腺癌、肝癌等）的发生、发展过程中也起到关键作用[PMID: 21568941; PMID: 20598891; PMID: 23431053; PMID: 21808241]。 |
| Stem cell markers  and differentiation  干细胞标记和分化信号通路 | APC,AXL,BCOR,BCORL1,CBL,EPHA7,EZH2,GATA4,GATA6,GNA11,GNA13,GNAS,HNF1A,KAT6A,KDM6A,MITF,PIK3C2B,SMAD2,SMAD3,SMAD4,SOX2,TBX3 |
| 干细胞是一类具有自我更新能力及多向分化潜能的细胞群体，根据干细胞发生来源可分为胚胎干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞具有发育全能性，理论上可以诱导分化为机体中所有类型的细胞。Oct4、Sox2及Nanog转录因子及PcG蛋白家族成员EZH2在程序性控制胚胎干细胞基因表达及保持多潜能性过程中起着关键的作用。通过SMAD2/3/4介导的TGF-β信号通路和FGFR介导的MAPK、Akt信号通路与人胚胎干细胞的多分化潜能及自我更新能力有关。研究表明，LIF/JAK/STAT3和Wnt/β-catenin信号通路与胚胎干细胞的自我更新和多潜能性以及肿瘤的发生有密切关系，在多种肿瘤中发现与胚胎发育相关的Wnt、Notch和Hedgehog等信号途径的异常活化[PMID: 23092754; PMID: 18295576; PMID: 21540844; PMID: 21414485]。 |
| Wnt signaling  pathway  Wnt 信号通路 | TP53,EP300,CCND3,AR,AMER1,APC,AXIN1,AXIN2,CCND1,CCND2,CDC73,CDK8,CREBBP,CTNNA1,CTNNB1,CUL3,CYLD,FOXP1,GATA6,GNA11,GNA13,GNAS,GSK3B,HNF1A,JUN,KMT2D,MED12,MITF,MYC,PAX5,PPP2R1A,PTCH1,RAC1,SMAD2,SMAD3,SMAD4,SMARCA4,SOX9,SRC,TERT,WISP3,WT1,XPO1 |
| Wnt信号通路是一种在进化上保守的信号转导途径，在动物胚胎早期发育、器官形成、组织再生和其它生理过程中具有至关重要的作用。Wnt是一类分泌型糖蛋白，分泌后能与细胞表面特异性受体相互作用，通过下游一系列蛋白的磷酸化与去磷酸化，能引起胞内β-catenin 积累，然后β-catenin可进入细胞核调节靶基因表达。Wnt在正常成熟的细胞中处于关闭状态，但在人类肿瘤特别是消化系统肿瘤中常发现Wnt信号的异常激活。Wnt与受体Frz作用产生的信号可通过经典Wnt途径、PCP途径及Wnt/Ca2+途径传递到细胞核。在Wnt信号通路中，Wnt、Frz及β-catenin是正调控因素，Axin、APC、GSK-3β、泛素等则是负调控因素。与该通路相关的疾病包括家族性腺瘤样息肉病、结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、肝细胞癌、脊髓母细胞瘤等。目前靶向Wnt信号通路的药物如LGK-974、Vantictumab等大多处于早期临床试验阶段[PMID: 23024173; PMID: 23024173; PMID: 24532711; PMID: 24532711; PMID: 21903672]。 |
| Notch signaling  pathway  Notch信号通路 | NOTCH1,GATA3,EP300,AR,AMER1,BCL6,CBL,CDC73,CDK8,CREBBP,FBXW7,FOXP1,GATA1,GATA4,GATA6,H3F3A,HDAC1,HDAC2,HNF1A,MYCN,NOTCH2,NOTCH3,NOTCH4,PARP1,PAX5,PTCH1,REL,SNAI1,SPEN |
| Notch信号通路是一个进化过程中高度保守的信号通路，介导细胞和细胞之间的直接接触，具有调控细胞增殖、分化和凋亡的功能，且在维持肿瘤的干细胞特性方面发挥重要作用。该通路由Notch受体、Notch配体、细胞内效应分子、DNA结合蛋白及Notch的调节分子等组成。当Notch配体与受体结合后，受体相继发生两次蛋白水解，受体胞内区域(NICD)被水解下并转移至细胞核内，并与下游的转录因子CSL结合，构成转录活化复合体从而启动转录。该通路在干细胞中与Wnt、TGF-β、Her-2等多个信号通路存在交互作用。研究发现，皮肤癌、肝癌、脑肿瘤、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌等肿瘤都与Notch信号通路活性的改变相关，但表现形式不一。Notch信号通路对皮肤癌、肝癌表现为抑癌作用，而对脑肿瘤、乳腺癌则起促癌作用。靶向Notch信号通路的药物包括针对Notch受体及配体的单抗类药物及针对转录活化复合体的抑制剂等[PMID: 24781550; PMID: 20967796; PMID: 24651013; PMID: 21508972]。 |
| Hedgehog signaling  pathway  Hedgehog信号通路 | PTCH2,GLI2,AMER1,CDC73,FOXP1,GATA6,GLI1,GNA11,GNA13,GNAQ,GNAS,GSK3B,PAX5,PTCH1,SMO,SPOP,SUFU,XPO1 |
| Hedgehog(Hh)信号通路主要由分泌型糖蛋白配体Hedgehog、跨膜蛋白受体Ptched(Ptch)、跨膜蛋白Smoothened(Smo)、核转录因子Gli蛋白及下游靶基因组成，在胚胎时期的血管生成，干细胞分化，免疫细胞以及胚胎发育、器官形成等过程中扮演重要角色。Hh、Smo、Gli作为激动因子，发挥正调控作用；Ptch作为抑制因子，发挥负调控作用。研究发现，Hh信号通路在皮肤基底细胞癌、髓母细胞瘤、肺癌、消化道肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等多种肿瘤组织中都存在着异常激活，并与肿瘤的增殖分化、细胞凋亡、血管新生、侵袭转移等密切相关，提示异常激活的Hh 信号通路与肿瘤发生、发展过密切相关。靶向Hh 信号通路的药物包括Shh 抑制剂、Smo 抑制剂、乙醇脱氢酶7(Adh7) 及Gli 转录抑制剂等。靶向SMO的抑制剂是研究的热点，其中Vismodegib已被FDA批准用于转移皮肤基底细胞癌的治疗[PMID: 21502959; PMID: 21614026; PMID: 23719536; PMID: 24862856]。 |

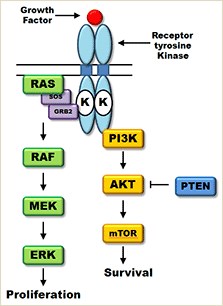
### 表观遗传相关通路

|  |  |
| --- | --- |
| **信号通路** | **检测基因列表及通路解析** |
| Epigenetic changes  signaling pathway  表观遗传变化信号通路 | TAF1,EP300,CHD4,ARID1A,ARID2,BRD4,C8orf34,CHD2,DICER1,DNMT3A,ERCC2,EWSR1,EZH2,HDAC1,HDAC2,KAT6A/MYST3,KDM5A,KDM5C,KDM6A,KMT2A,KMT2C,KMT2D,MED12,MEN1,QKI,SMARCA4,SMARCB1,SMARCD1,TOP2A |
| 表观遗传学是一门研究基因表达的学科，它是指基因表达的改变不依赖于基因序列的改变，而是依赖于DNA和组蛋白的化学修饰，包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、ADP核糖基化等可影响基因的转录活性的修饰，目前表观遗传学概念还包括了非编码RNA(ncRNA)的范畴。肿瘤发生过程最常见的表观遗传学改变为抑癌基因启动子区CpG岛的甲基化，甲基化沉默相关基因表达可以影响相关肿瘤信号通路。表观遗传组学已成为肿瘤个体化治疗的新靶标，很多表观遗传学改变也可作为化疗药的敏感性标志物。表观遗传药物也已用于临床治疗，如DNA甲基转移酶抑制剂Decitabine和组蛋白去乙酰化酶抑制剂Vorinostat(SAHA)已用于肿瘤的治疗。目前，许多针对表观遗传调控关键分子的靶向药物正在进行临床试验[PMID: 23760024; PMID: 26383139; PMID: 24105274]。 |

癌症相关的基因背景介绍

### AKT1

AKT1是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族的一个成员，该家族也包括AKT2和AKT3。AKT1在多个细胞生理流程中起关键作用，如生长、增殖、存活和血管形成。AKT1是磷脂酰肌醇3-激酶的下游媒介者（图示）。所有非小细胞肺癌患者（组织学观察为腺癌或鳞状细胞癌）中，1%携带有AKT1基因体细胞突变[PMID: 18504432; PMID: 18611285; PMID: 18256540]。临床前的体外和体内研究表明，细胞中存在AKT1基因突变将导致细胞发生转化[PMID: 17611497]。存在AKT1基因突变的肺癌患者的临床特征还有待详细阐述。绝大多数情况AKT1基因突变并不与其它原癌基因突变如EGFR突变、ALK重排等同时出现。



图示： AKT参与的MAPK和PI3K信号通路。生长因子与酪氨酸激酶受体的结合导致MAPK（RAS-RAF-MEK-ERK）和PI3K（PI3K-AKT-mTOR）信号通路的激活。

**参考文献**

Bleeker FE, Felicioni L, Buttitta F, Lamba S, Cardone L, Rodolfo M, Scarpa A, Leenstra S, Frattini M, Barbareschi M, Grammastro MD, Sciarrotta MG, Zanon C, Marchetti A, Bardelli A. AKT1(E17K) in human solid tumours. Oncogene. 2008, 27(42):5648-50. [PMID: 18504432]

Do H, et al. Detection of the transforming AKT1 mutation E17K in non-small cell lung cancer by high resolution melting. BMC Res Notes. 2008, 1:14. [PMID: 18611285]

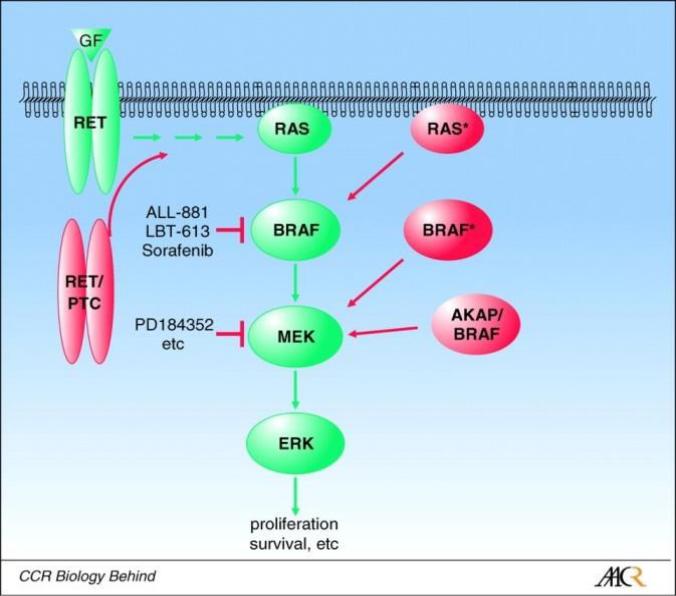
Malanga D, et al. Activating E17K mutation in the gene encoding the protein kinase AKT1 in a subset of squamous cell carcinoma of the lung. Cell Cycle. 2008, 7(5):665-9. [PMID: 18256540]

Carpten JD, et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. Nature. 2007, 448(7152):439-44. [PMID: 17611497]

### BRAF

BRAF是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族的一员，其它成员包括 ARAF、BRAF和CRAF (RAF1)。

RAF激酶是MAP激酶信号通路级联中的中心调节者，主要通过磷酸化和激活MEK起作用，这通常需要同源或异源RAF分子构成双体。作为MAP激酶通路的部分，RAF参与众多细胞生理过程，包括增殖、分化和转录调控。临床研究表明，BRAF突变体出现于多种癌症的发病过程，如黑色素瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌、乳头状甲状腺癌和卵巢癌等[PMID: 12068308]。



图示：甲状腺癌有丝分裂原活性蛋白激酶MAPK通路的活化。图中显示，BRAF突变体（BRAF\*）可直接刺激MEK。BRAF的化学抑制剂如索拉非尼等可抑制其下游信号通路传递。

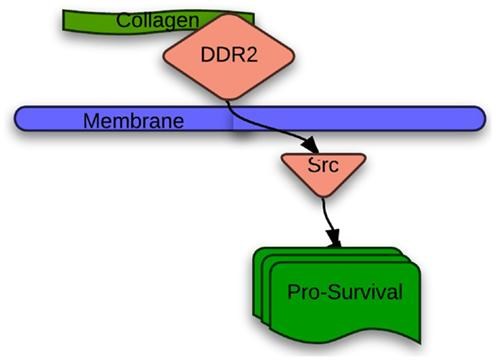
**参考文献**

Davies H, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002, 417(6892):949-54. [PMID: 12068308]

### DDR2

盘状死亡受体(DDR2)是DDR酪氨酸激酶受体家族的成员，这类激酶被胶原蛋白而非肽生长因子激活（图示）；其在癌症细胞中的下游信号通路并不清晰，但可能通过SRC 和STAT信号通路。与整合受体相似，DDR2可能在调节细胞与胞外基质反应中起作用。

临床研究表明，DDR2突变低频出现于一些癌症，如肾细胞癌、胶质母细胞瘤、子宫癌、结直肠癌；被报道出现频率最高是在鳞状细胞肺癌[PMID: 22328973]。



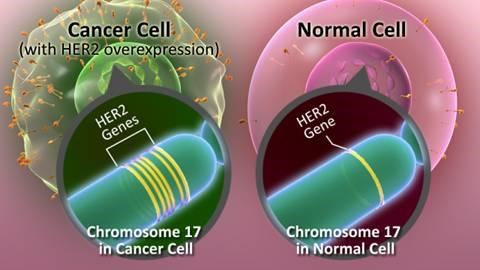
图示： DDR2的信号通路。胶原蛋白与DDR2的结合激活了下游的信号通路。

Hammerman, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. Cancer Discov. 2011, 1(1):78-89. [PMID: 22328973]

### ERBB2 (HER2)

HER2 属于受体酪氨酸激酶（RTK）家族，包括EGFR/ERBB1， HER2/ERBB2/NEU， HER3/ERBB3，和HER4/ERBB4。HER2的编码基因位于人类17号染色体上。有研究报道，在多种癌症鉴定到基因拷贝数增加（图示）[PMID: 20185938]。HER2基因扩增被认为促进了肿瘤发生进程，参与几种癌症的发病机制[PMID: 17471238]。

迄今为止，还没有鉴定到HER2的配体。HER2似乎适合与ErbB家族所有成员形成二聚体[PMID: 9130710]。配体结合及随后的异源二聚体化可激活HER2的酪氨酸激酶活性。活化的HER2然后磷酸化它的底物，以至于激活下游多个细胞内通路，如决定细胞存活的PI3K-AKT-mTOR 通路，参与细胞增殖的RAS-RAF-MEK-ERK通路。



图示：癌症细胞内由于HER2基因拷贝数增加导致过表达

**参考文献**

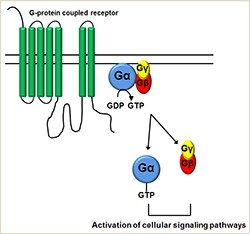
[Jorgensen JT.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=J%C3%B8rgensen%20JT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20185938) Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. Oncology. 2010, 78(1):26-33. [PMID: 20185938]

[Moasser MM.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Moasser%20MM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17471238) The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncology. 2007, 26(45):6469-87. [PMID: 17471238]

[Graus-Porta e](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Graus-Porta%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9130710)t al. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. EMBO J. 1997, 16(7):1647-55. [PMID: 9130710]

### GNA11

鸟嘌呤核苷酸结合蛋白（G蛋白）是一类异源三聚体蛋白，可偶联七次跨膜结构域受体与细胞内的级联反应因子，如神经递质，生长因子和激素信号通路[PMID: 19458711]。异源三聚体G蛋白由三个亚基组成，Gα、Gβ和Gγ（图示），每个亚基又包含不同的成员。GNA11基因编码α-11亚基（Gα11）。受体活化可催化Gα 亚基上GDP（鸟苷二磷酸）置换为 GTP（三磷酸鸟苷），导致Gα亚基从Gßγ上解离。Gα或Gßγ均可激活下游的细胞信号传导通路；Gα亚基自身的GTPase活性将GTP水解为GDP后，该信号传导即被终止。GNA11基因突变多是位于第5外显子的密码子209，所在区域正好是具有GTPase 催化活性的。因此，在该区域的突变会导致基因的构成型激活，从而保持GTP结合的状态[PMID: 1328859; PMID: 2549426]。在小鼠体内表达GNA11 Q209L 直接导致黑素细胞癌化，并通过 MAPK 通路增加信号传导活性[PMID: 21083380]。可在34％的原发性葡萄膜黑色素瘤患者检测到GNA11体细胞突变，在高达63％的葡萄膜黑色素瘤转移患者发现有该基因体细胞突变。以恶性黑色素瘤总体而言，约2％的样本可见GNA11突变；但尚未在眼黑色素瘤患者检测到该基因突变[PMID: 21083380]。绝大多数情况下，GNA11基因突变并不与黑色素瘤其它原癌基因突变如 BRAF 突变，KIT突变等共存；目前也缺乏抗GNA11的靶向药物。



图示： Gα 亚基的活化

**参考文献**

[Rosenbaum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rosenbaum%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19458711) DM, et al. The structure and function of G-protein-coupled receptors. Nature. 2009, 459(7245):356-63. [PMID: 19458711]

[Kalinec](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kalinec%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1328859) G, et al. Mutated alpha subunit of the Gq protein induces malignant transformation in NIH 3T3 cells. Mol Cell Biol. 1992, 12(10):4687-93. [PMID: 1328859]

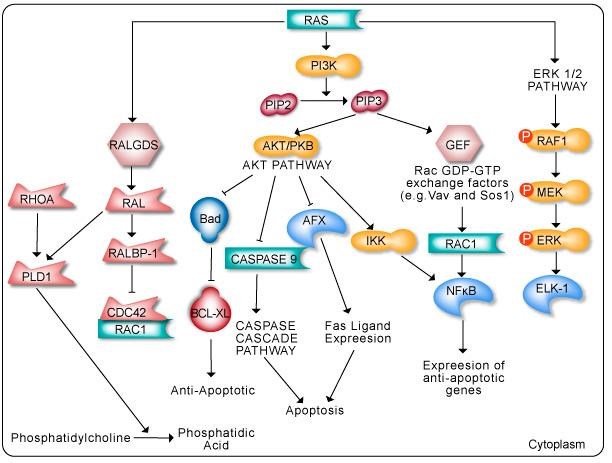
[Landis C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Landis%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2549426)A, et al. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. Nature. 1989, 340(6236):692-6. [PMID: 2549426]

[Van Raamsdonk C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Van%20Raamsdonk%20CD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21083380)D, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med. 2010, 363(23):2191-9. [PMID: 21083380]

### HRAS

已在人类鉴定出三种不同的RAS基因：KRAS基因（与 Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同源），HRAS（与哈维大鼠肉瘤病毒致癌基因同源），和NRAS（分离自人类神经母细胞瘤）。RAS基因高度同源但功能区分，基因冗余度有待深入研究[PMID: 21993244]。RAS蛋白均为小的鸟苷酸结合调节蛋白，可由无活性的鸟苷二磷酸结合形式转化为活性鸟苷三磷酸结合形式。RAS蛋白是生长因子信号通路下游的中心调控者，因此对细胞增殖、存活和分化非常关键。RAS蛋白可激活多个下游效应物，包括与细胞存活相关的PI3K-AKT-mTOR 途径，参与细胞增殖的RAS-RAF-MEK-ERK 通路（图示）。

某种RAS基因常在恶性肿瘤中反复突变，如HRAS基因突变在唾液腺、尿道、上消化道、宫颈和胸腺等组织癌中特别常见[PMID: 18568040; PMID: 17384584]。



图示： RAS下游信号通路

**参考文献**

[Pylayeva-Gupta Y, e](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pylayeva-Gupta%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21993244)t al. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. Nat Rev Cancer. 2011, 11(11):76174. [PMID: 21993244]

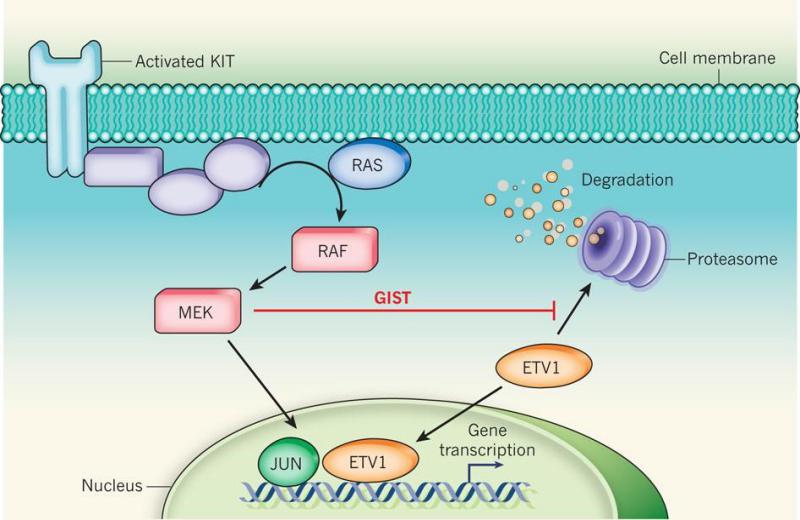
[Karnoub AE,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Karnoub%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18568040) [Weinberg RA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Weinberg%20RA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18568040) Ras oncogenes: split personalities. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008, 9(7):517-31. [PMID: 18568040]

[Schubbert S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schubbert%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17384584), et al. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer. 2007, 7(4):295-308. [PMID: 17384584]

### KIT

KIT（也称为CD117），是一种受体酪氨酸激酶（RTK）,在多种细胞类型中的表达。KIT 的配体是干细胞因子（SCF）。SCF与KIT胞外结构域的结合诱导其二聚体化，从而活化下游信号传导途径，包括PI3K-AKT-mTOR通路、RAS-RAF-MEK-ERK途径和 STAT3（转录3的信号转导子和活化剂）途径，所有这些途径均调节细胞内促增长和促生存信号。

KIT突变出现在多种癌症的发病机制中，包括黑色素瘤，急性白血病和胃肠道间质瘤（GIST）[PMID: 14645423; PMID: 9438854]。KIT突变的发现彻底改变了间质瘤的治疗。使用一种口服KIT抑制剂甲磺酸伊马替尼（格列卫，诺华制药），可获得迅速、明显和持久的肿瘤反应[PMID: 12181401]。当然，不是所有的KIT突变都对伊马替尼敏感[PMID: 18955458]，有些突变仅对第二代KIT抑制剂敏感。



图示：KIT抑制剂的作用机理[PMID: 20944735]

**参考文献**

[Heinrich M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Heinrich%20MC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14645423)C, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol. 2003, 21(23):4342-9. [PMID: 14645423]

[Hirota](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hirota%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9438854) S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998, 279(5350):577-80. [PMID: 9438854]

[Demetri G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Demetri%20GD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12181401)D, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med. 2002, 347(7):472-80. [PMID: 12181401]

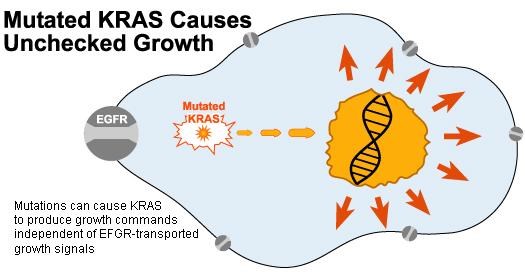
[Heinrich M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Heinrich%20MC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18955458)C, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. [J Clin Oncol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Primary+and+secondary+kinase+genotypes+correlate+with+the+biological+and+clinical+activity+of+sunitinib+in+imatinib-resistant+gastrointestinal+stromal+tumor) 2008, 26(33):53529. [PMID: 18955458]

Heinrich MC, Corless CL. Cancer: Oncogenes in context. Nature. 2010, 467(7317):796-7. [PMID: 20944735]

### KRAS

已在人类鉴定出三种不同的RAS基因：KRAS基因（与Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同源）、HRAS（与哈维大鼠肉瘤病毒致癌基因同源）和NRAS（分离自人类神经母细胞瘤）。RAS基因高度同源但功能区分。RAS蛋白均为小的鸟苷酸结合调节蛋白，可由无活性的鸟苷二磷酸结合形式转化为活性鸟苷三磷酸结合形式。RAS蛋白是生长因子信号通路下游的中心调控者，因此对细胞增殖、存活和分化非常关键。RAS蛋白可激活多个下游效应物，包括与细胞存活相关的PI3K-AKT-mTOR途径，参与细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK通路（图示）。

RAS被发现可在多种癌症的发病中起作用。RAS基因的激活性突变，在缺乏生长因子信号输入的情况下亦能保持 RAS的GTP酶活性持续存在，结果转化为细胞不断增殖的信号（图示）。某种RAS基因常在不同的恶性肿瘤中反复突变。KRAS基因突变特别常见于结肠癌，肺癌和胰腺癌[PMID: 17384584]。



图示：KRAS基因突变导致即使缺乏 EGFR 信号输入也能刺激细胞增殖

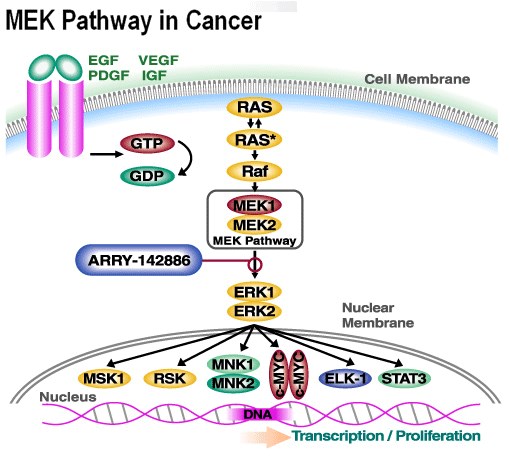
**参考文献**

[Schubbert S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schubbert%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17384584), et al. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer. 2007, 7(4):295-308. [PMID: 17384584]

### MAP2K1 (MEK1)

MEK1（也称为 MAP2K1）是一种丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶，是MAP激酶信号传导途径的中央调控者。作为 MAP激酶途径的组成部分，MEK1参与细胞生命过程，包括细胞增殖、分化和转录调控。

可在约1％的所有非小细胞肺癌病人发现MEK1体细胞突变，在肺腺癌中的出现频率高于鳞状细胞肺癌[PMID: 18632602]。携带有MEK1体细胞突变的肺癌病人的临床特征尚有待详细阐述。



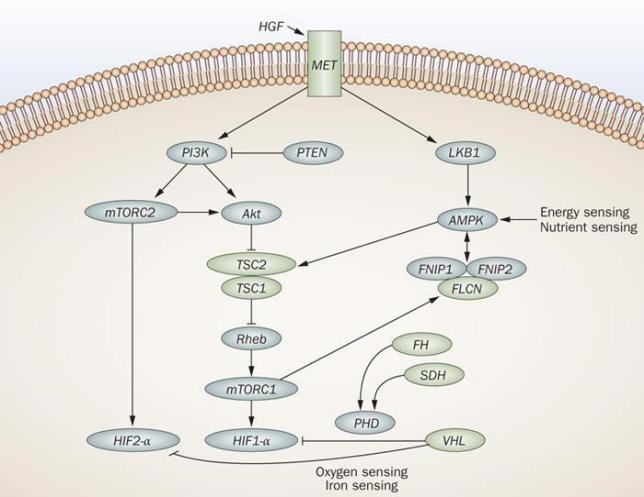
图示：MEK1突变与癌症治疗

**参考文献**

[Marks J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Marks%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18632602)L, et al. Novel MEK1 mutation identified by mutational analysis of epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in lung adenocarcinoma. Cancer Res. 2008, 68(14):5524-8. [PMID: 18632602]

### MET

MET基因MNNG-HOS转化基因位于第7号染色体，编码一种受体酪氨酸激酶（RTK）[PMID: 6590967]。与其配体肝细胞生长因子（HG）的结合，诱导MET受体的构象变化，由此磷酸化和激活。活化的MET接着磷酸化其底物，从而激活下游多个途径，包括涉及细胞存活的PI3K-AKT-mTOR途径，参与细胞增殖的RAS-RAF-MEK-ERK通路（图示）。恶性肿瘤细胞，由MET受体传输的异常信号会促成多效作用，包括生长、存活、侵入、迁移、血管生成和转移[PMID: 14685170; PMID: 16778093]。已在多种人类癌症鉴定到MET受体及其配体HGF的异常激活，如所有的遗传性乳头状肾细胞癌都存在MET基因酪氨酸激酶功能域的遗传性突变，而10-15％的散发性乳头状肾细胞癌也可检测到体细胞突变[PMID: 9140397]。头颈部鳞状细胞癌、儿童肝细胞癌、非小细胞肺癌和小细胞肺癌也能检测到低频的MET基因突变[PMID: 14559814]。此外，MET基因扩增被报道出现于胃癌、食管癌、大肠癌、胶质瘤、非小细胞肺癌和透明细胞卵巢癌等[PMID: 18093943; PMID: 19117057]。



图示：MET信号通路[PMID: 20448661]

**参考文献**

Cooper CS, et al. Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. Nature. 1984, 311(5981):29-33. [PMID: 6590967]

Birchmeier C, et al. Met, metastasis, motility and more. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003, 4(12):915-25. [PMID: 14685170]

Peruzzi B, Bottaro DP. Targeting the c-Met signaling pathway in cancer. Clin Cancer Res. 2006, 12(12):3657-60. [PMID: 16778093]

[Schmidt L,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schmidt%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9140397) et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET protooncogene in papillary renal carcinomas. [Nat Genet.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9140397) 1997, 16(1):68-73. [PMID: 9140397]

Ma PC, et al. c-MET mutational analysis in small cell lung cancer: novel juxtamembrane domain mutations regulating cytoskeletal functions. Cancer Res. 2003, 63(19):6272-81. [PMID: 14559814]

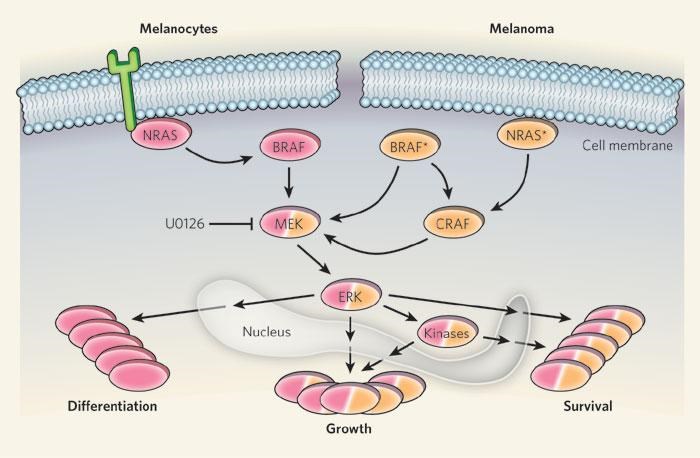
Bean J, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007, 104(52):20932-7. [PMID: 18093943]

Kubo T, et al. MET gene amplification or EGFR mutation activate MET in lung cancers untreated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. Int J Cancer. 2009, 124(8):1778-84. [PMID: 19117057]

Linehan WM, et al. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nat Rev Urol. 2010, 7(5):277-85. [PMID: 20448661]

### NRAS

已在人类鉴定出三种不同的RAS基因：KRAS基因（与 Kirsten 大鼠肉瘤病毒致癌基因同源），HRAS（与哈维大鼠肉瘤病毒致癌基因同源），和NRAS（分离自人类神经母细胞瘤）。RAS基因高度同源但功能区分。RAS蛋白均为小的鸟苷酸结合调节蛋白，可由无活性的鸟苷二磷酸结合形式转化为活性鸟苷三磷酸结合形式。RAS蛋白是生长因子信号通路下游的中心调控者，因此对细胞增殖、存活和分化非常关键。RAS蛋白可激活多个下游效应物，包括与细胞存活相关的PI3K-AKT-mTOR途径，参与细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK通路（图示）。不同的恶性肿瘤可观察到某种RAS基因的反复突变。NRAS突变特别常见于黑色素瘤、干细胞癌、髓性白血病，以及甲状腺癌[PMID: 17384584; PMID: 19458705]。



图示：突变 NARS 导致黑色素细胞癌变

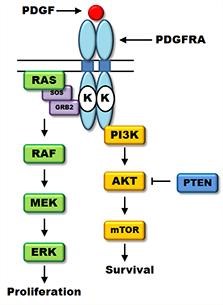
**参考文献**

[Schubbert S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schubbert%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17384584), et al. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer. 2007, 7(4):295-308. [PMID: 17384584]

Huang PH, Marais R. Cancer: Melanoma troops massed. Nature. 2009, 459(7245):336-7. [PMID: 19458705]

### PDGFRA

血小板衍生生长因子受体α（PDGFRA）属于受体酪氨酸激酶（RTK）家族，包括PDGFRA 和PDGFRB。与配体如血小板衍生生长因子（PDGF）的结合，诱导构象变化从而形成同源或异源二聚体，这样活化PDGFRA 酪氨酸激酶活性（图示）。活化的PDGFRA 然后磷酸化其底物，导致细胞中多个下游途径的激活，包括与细胞存活有关的PI3K-AKT-mTOR途径，和涉及细胞增殖的RAS-RAF-MEKERK通路。突变体PDGFRA被报道参与了一些癌症的发病。如突变可见于胃肠道间质瘤（GIST）[PMID: 15928335; PMID: 12522257]，基因融合见于嗜酸性粒细胞增多综合征[PMID: 12660384]和隆突皮肤纤维肉瘤[PMID: 8988177]。5%的GIST患者能检测到PDGFRA基因突变，大部分是胃性GIST。PDGFRA基因突变主要在其18外显子（也就是酪氨酸激酶 2功能域，约5%）、12外显子上（近膜功能域，约1%）、14外显子（也就是酪氨酸激酶1功能域，少于1%）。除D842V外，18号外显子其它的突变均对伊马替尼（Imatinib）敏感[PMID: 15928335]。



图示：PDGFRA信号传递途径

**参考文献**

Corless CL, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. J Clin Oncol. 2005, 23(23):5357-64. [PMID: 15928335]

[Heinrich M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Heinrich%20MC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12522257)C, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science. 2003, 299(5607):708-10. [PMID: 12522257]

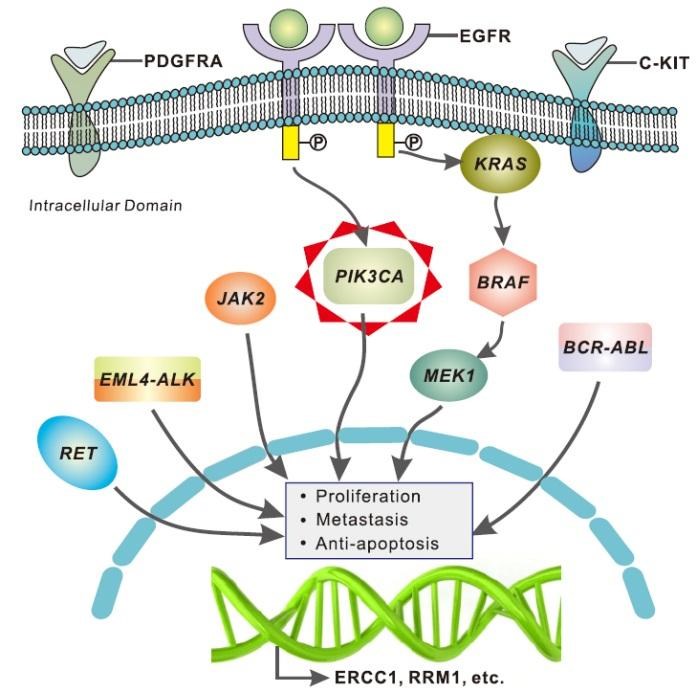
[Cools J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cools%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12660384), et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med. 2003, 348(13):1201-14. [PMID: 12660384]

[Simon MP, e](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Simon%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8988177)t al. Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. Nat Genet. 1997, 15(1):95-8. [PMID: 8988177]

### PIK3CA

磷脂酰肌醇3 -激酶（PI3K）属于脂质激酶家族的一种，参与许多细胞过程，包括细胞生长、增殖、分化、迁移和存活等。PI3K由2个非同源亚基组成，包括一个85 kDa 的调节亚基（p85）和110 kDa的催化亚基。PIK3CA基因编码p110α催化亚基。

在细胞膜内侧，PI3K转换PI（4,5）P2[磷脂酰肌醇4,5 -二磷酸]为PI（3,4,5）P3[磷脂酰肌醇（3,4,5）-三磷酸]。PI（3,4,5）P3可富集重要的下游信号转导蛋白例如AKT到细胞膜区域，从而使这些蛋白活性增加。PIK3CA基因突变被报道参与多种癌症的发病机制（图示），包括结肠癌、神经胶质瘤、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌和肺癌[PMID: 15016963]。



图示：PIK3CA基因突变参与细胞癌变

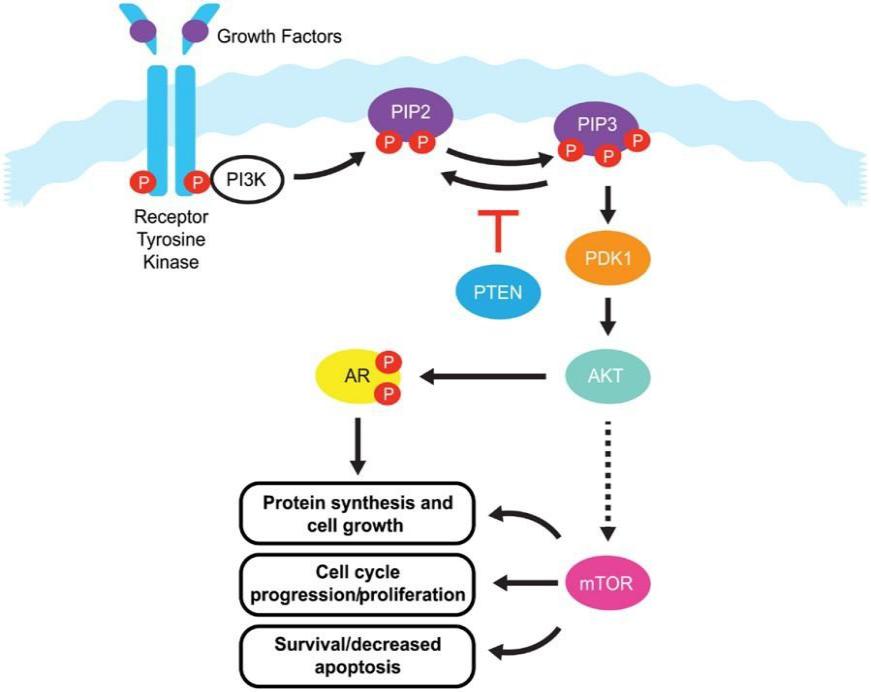
**参考文献**

[Samuels Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Samuels%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15016963), et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science. 2004, 304(5670):554. [PMID: 15016963]

### PTEN

PTEN（磷酸酶和张力蛋白同源物，10号染色体删除）是一种脂质/蛋白质磷酸，在生长、增殖、存活和维持基因组完整性等多种细胞过程起作用。PTEN是一种肿瘤抑制因子，通过对细胞膜上磷脂酰肌醇（3,4,5）-三磷酸（PIP3）的去磷酸化负调控PI3K/AKT 信号传导途径实现功能。

癌症相关PTEN基因的变异经常导致基因失活，从而PI3K-AKT通路活性增加。PTEN 基因体细胞突变可发生于多种恶性肿瘤，包括神经胶质瘤、黑色素瘤、前列腺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、肾癌和肺癌。PTEN基因胚系突变导致遗传性错构瘤和考登综合征[PMID: 18767981; PMID: 17827710]。也可通过其他机制如表观遗传学改变或翻译后修饰丢失PTEN的活性[PMID: 21236500]。免疫化学方法是一种鉴定PTEN表达的常用方式，若低表达则经常被认为是PTEN表达丢失，会导致PI3K- AKT途径活性增加（图示）。



图示：PTEN与PI3K-AKT途径

**参考文献**

[Chalhoub N,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chalhoub%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18767981) [Baker SJ.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Baker%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18767981) PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. Annu Rev Pathol. 2009, 4:127-50. [PMID: 18767981]

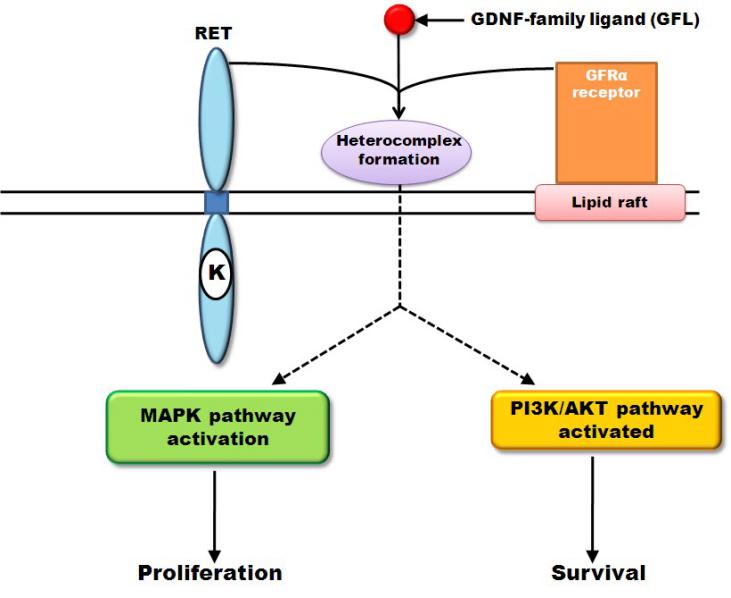
[Maehama T.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Maehama%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17827710) PTEN: its deregulation and tumorigenesis. Biol Pharm Bull. 2007, 30(9):1624-7. [PMID: 17827710]

[Leslie NR,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Leslie%20NR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21236500) [Foti M.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Foti%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21236500) Non-genomic loss of PTEN function in cancer: not in my genes. Trends Pharmacol Sci. 2011, 32(3):131-40. [PMID: 21236500]

### RET

RET基因（“转染过程中重新排列”[PMID: 2992805]），位于10号染色体上，编码一种受体酪氨酸激酶（RTK），属于RTK的RET家庭。RET基因在神经嵴发育中起到至关重要的作用。与带有胞外信号分子的胶质细胞源性神经营养因子（GDNF）配体家族[PMID: 10356294]的结合，诱导受体磷酸化和激活。活化的RET进一步磷酸化其底物，最终激活多个下游的细胞通路[PMID: 20930041]（图示）。

RET变异主要发现于甲状腺癌。体细胞和胚系点突变与散发性和家族性甲状腺髓样癌相关[PMID: 16946010; PMID: 11061555]。 RET融合还发现于某些肺腺癌病人[PMID: 22395697]。



图示：RET信号通路

**参考文献**

[Takahashi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Takahashi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2992805) M, et al. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. Cell. 1985, 42(2):581-8. [PMID: 2992805]

[Airaksinen M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Airaksinen%20MS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10356294)S, et al. GDNF family neurotrophic factor signaling: four masters, one servant? Mol Cell Neurosci. 1999, 13(5):313-25. [PMID: 10356294]

[Phay JE,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Phay%20JE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20930041) [Shah MH.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shah%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20930041) Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. Clin Cancer Res. 2010, 16(24):5936-41. [PMID: 20930041]

[Ciampi R,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ciampi%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16946010) [Nikiforov YE.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nikiforov%20YE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16946010) RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. Endocrinology. 2007, 148(3):936-41. [PMID: 16946010]

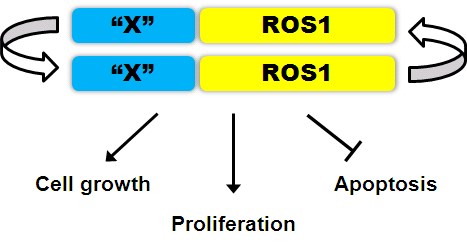
[Salvatore D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Salvatore%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11061555), et al. Tyrosines 1015 and 1062 are in vivo autophosphorylation sites in ret and ret-derived oncoproteins. J Clin Endocrinol Metab. 2000, 85(10):3898-907. [PMID: 11061555]

[Pao W,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pao%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22395697) [Hutchinson KE.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hutchinson%20KE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22395697) Chipping away at the lung cancer genome. Nat Med. 2012, 18(3):349-51. [PMID: 22395697]

### ROS1

ROS1是一种受体酪氨酸激酶（RTK），属于胰岛素受体家族。最早在胶质母细胞瘤发现了涉及ROS1基因的染色体重排如FIG-ROS1，在染色体的6q22位置[PMID: 2827175; PMID: 2352949; PMID: 12661006]。最近，ROS1融合被确定为非小细胞肺癌[PMID: 18083107]和胆管癌[PMID: 21253578]的一个潜在驱动突变基因。

ROS1融合蛋白包含一个完整的酪氨酸激酶结构域。迄今为止，这些已经生物学测试的融合蛋白都具有致癌活性[PMID: 18083107; PMID: 21253578]。ROS1融合蛋白向下游的信号传递会激活参与细胞生长和细胞增殖的通路（图示）。ROS1融合蛋白在体外实验中，表现出了对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性[PMID: 18451166]。



图示： ROS1 融合蛋白的激活。“X”代表各种可能的融合片断，融合蛋白的二聚体

化会持续激活 ROS1 酪氨酸激酶活性，其信号传递导致细胞生长和抗凋亡效应。

**参考文献**

[Birchmeier C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Birchmeier%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2827175), et al. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987, 84(24):9270-4. [PMID: 2827175]

[Birchmeier C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Birchmeier%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2352949), et al. Characterization of ROS1 cDNA from a human glioblastoma cell line. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990, 87(12):4799-803. [PMID: 2352949]

[Charest A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Charest%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12661006), et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). Genes Chromosomes Cancer. 2003, 37(1):58-71. [PMID: 12661006]

Rikova K, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell. 2007, 131(6):1190-203. [PMID: 18083107]

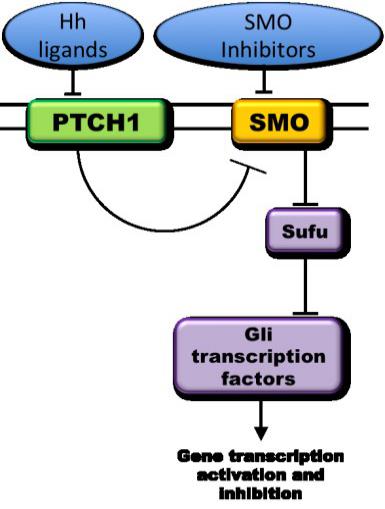
[Gu T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gu%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21253578)L, et al. Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma. PLoS One. 2011, 6(1):e15640. [PMID: 21253578]

[McDermott U](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=McDermott%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18451166), et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. Cancer Res. 2008, 68(9):3389-95. [PMID: 18451166]

### SMO

SMO是Hedgehog信号通路的一个组成部分（图示）。SMO和PTCH1是跨膜受体蛋白，可传递 Hedgehog 配体信号到细胞内。PTCH1或SMO突变均会导致SMO的构成型活化，已知在基底细胞癌、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、横纹肌肉瘤的癌变中起一定的作用[PMID: 21679342]。Hedgehog 信号通路对胚胎发育至关重要；以皮肤为例，Hedgehog 参与维持干细胞生长、毛囊和腺体的发育及调节皮肤生长[PMID: 16881963]。

胚胎发育完成后，大多数人类组织Hedgehog信号通路处于非活动状态[PMID: 22679179]。该信号途径的激活可导致或有助于癌变[PMID: 21679342]。有研究发现SMO可作为癌症治疗的靶标[PMID: 22679179; PMID: 8681379; PMID: 8658145]。SMO抑制剂，以环杷明为例，可紧密结合SMO受体，从而抑制Hedgehog信号通路[PMID: 22679179; PMID: 19716296]。



图示：Hedgehog信号通路

**参考文献**

[Onishi H,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Onishi%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679342) [Katano M.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Katano%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679342) Hedgehog signaling pathway as a therapeutic target in various types of cancer. Cancer Sci. 2011, 102(10):1756-60. [PMID: 21679342]

[Athar M, e](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Athar%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16881963)t al. Hedgehog signalling in skin development and cancer. Exp Dermatol. 2006, 15(9):667-77. [PMID: 16881963]

[Rudin CM.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rudin%20CM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22679179) Vismodegib. Clin Cancer Res. 2012, 18(12):3218-22. [PMID: 22679179]

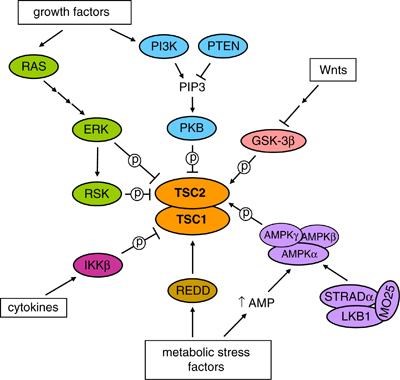
[Hahn](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hahn%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8681379) et al. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Cell. 1996, 85(6):841-51. [PMID: 8681379]

Johnson RL, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. Science. 1996, 272(5268):1668-71. [PMID: 8658145]

Robarge KD, et al. GDC-0449-a potent inhibitor of the hedgehog pathway. Bioorg Med Chem Lett. 2009, 19(19):5576-81. [PMID: 19716296]

### TSC1

结节性硬化症1（TSC1）基因编码的蛋白质，Hamartin，可与由TSC2基因编码的蛋白质---马铃薯球蛋白1交互作用（图示）。TSC1通过调控与细胞增殖有关的mTOR 通路起到肿瘤抑制的作用[http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TSC1; PMID: 21533174]。TSC1与mTOR信号途径的蛋白质相互作用；有报道一位携带TSC1突变的膀胱癌患者，使用mTOR抑制剂依维莫司取得疗效[PMID: 22923433]。约7-12％的膀胱癌患者存在TSC1突变，突变的频率在低级别、非侵入性和高级别、侵入性癌症中相似[PMID: 21533174; PMID: 22923433]。mTOR 抑制剂已被提出作为一种治疗携带TSC1突变膀胱癌病人的潜在方法[PMID: 22923433]，还需要进一步的研究来证实该治疗方案或探索其他的治疗策略，实现膀胱癌的靶向治疗。



图示：TSC1与TSC2复合体的调控网络

**参考文献**

<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TSC1>

[Sjodahl G, e](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sj%C3%B6dahl%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21533174)t al. A systematic study of gene mutations in urothelial carcinoma; inactivating mutations in TSC2 and PIK3R1. PLoS One. 2011, 6(4):e18583. [PMID: 21533174]

[Iyer](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Iyer%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22923433) G, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. Science. 2012, 338(6104):221. [PMID: 22923433]

检测基因列表

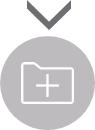
|  |  |
| --- | --- |
| **靶向治疗相关基因：** | TERT,ABL1,ABL2,AKT1,AKT2,AKT3,ALK,APC,AR,ARAF,ARID1A,ASNS,ATM,ATRX,AURKA,B2M,BAP1,BARD1,BCL2L11,BRAF,BRCA1,BRCA2,BRD4,BTK,CALR,CASP8,CBL,CCND1,CCND3,CCNE1,CD274,CD44,CDK12,CDK4,CDK6,CDKN1B,CDKN2A,CDKN2B,CEBPA,CHEK1,CIC,CREBBP,CRKL,CRLF2,CSF1R,CSF3R,CTLA4,CTNNB1,DDR2,DDX43,DNMT1,DNMT3A,DPYD,EGFR,EPAS1,EPHB4,ERBB2,ERBB3,ERBB4,ERCC1,ERRFI1,ESR1,ETV1,EWSR1,EZH2,FANCC,FBXW7,FCGR3A,FGF3,FGFR1,FGFR2,FGFR3,FGFR4,FLCN,FLT3,FLT4,FOXO1,GATA2,GNA11,GNAQ,GNAS,GSTP1,HGF,HRAS,IDH1,IDH2,IGF1R,IGF2,IRS2,JAK1,JAK2,JAK3,KDM5C,KDR,KIT,KMT2C,KMT2D,KRAS,LYN,MAP2K1,MAP2K2,MAPK1,MDM2,MDM4,MERTK,MET,MGMT,MITF,MRE11A,MSH2,MSH6,MTOR,MYC,MYCL,MYCN,MYD88,NBN,NF1,NF2,NOTCH1,NOTCH3,NPM1,NRAS,NT5C2,NTRK1,NTRK2,NTRK3,PALB2,PARP1,PBRM1,PDCD1LG2,PDGFRA,PDGFRB,PGR,PIK3CA,PIK3R1,PIK3R2,PMS2,POLD1,POLE,PREX2,PTCH1,PTEN,PTPRD,PTPRT,RAC1,RAD50,RAF1,RASA1,RB1,RET,RHEB,RICTOR,RIT1,ROS1,RRM1,SF3B1,SGK1,SMAD4,SMARCA4,SMARCB1,SMO,SOX10,STAG2,STK11,SUFU,TP53,TSC1,TSC2,UGT1A1,VEGFA,VHL等 |
| **免疫治疗相关基因：** | ALK,CCND1,ERCC2,JAK2,MSH6,PDCD1LG2(PD-L2),TERT,ATM,CHEK2,FANCA,MDM2,NOTCH2,POLD1,VEGFA,B2M,CTNNB1,FGF19,MDM4,NOTCH3,POLE,ARID1A,CD274(PD-L1),ERCC4,KRAS,NOTCH1,PMS2,TP53,BRAF,DNMT3A,FGF3,MET,NRAS,PTEN,BRCA1,EGFR,FGF4,MLH1,PALB2,RAD50,BRCA2,EP300,JAK1,MSH2,PBRM1,STK11等 |
| **化疗用药相关基因：** | ABCB1,ABCC3,ALK,AR,ARAF,ATM,ATRX,AURKA,BAP1,BIRC7,BRAF,BRCA1,BRCA2,CCND1,CDKN1A,CDKN1B,CHEK1,CXCR4,DNMT1,DNMT3A,DPYD,EGFR,ERBB2,ERCC1,ERCC2,ESR1,FANCA,FANCC,FGFR1,FLT3,GATA2,GNAS,GSTP1,HSPB1,IGF2,JUN,KRAS,LRP1B,MAP2K1,MDM2,MGMT,MLH1,MTAP,MTHFR,MTOR,MYC,MYCN,MYD88,NF2,NOTCH1,NPM1,NQO1,NRAS,NT5C2,PGR,PIK3CA,PTEN,RAD50,RAF1,RB1,RET,RRM1,RSF1,RUNX1,SLCO1B1,SMAD4,SMARCA4,SMO,STK11,SYK,TOP1,TOP2A,TP53,TYMS,VEGFA,WT1,XRCC1,YAP1等 |
| **遗传风险相关基因：** | BRCA1,CHEK1,FANCG,MEN1,AXIN2,BRIP1,EPCAM,FLCN,MITF,BAP1,CDH1,FAM175A,GALNT12,MLH1,BLM,CDK4,FANCC,KIT,MRE11A,BMPR1A,CDKN2A,FANCD2,MAX,MSH2,ATM,BRCA2,CHEK2,FH,MET,BARD1,CDK12,FANCA,GREM1,MLH3,MSH3,NTRK1,RAD51B,SDHAF2,TP53,MSH6,PALB2,RAD51C,SDHB,TSC1,MUTYH,PDGFRA,RAD51D,SDHC,TSC2,NBN,PMS2,RAD54L,SDHD,VHL,NF1,POLD1,RB1,SMAD4,WT1,NF2,POLE,RET,STK11,NTHL1,PTEN,SDHA,TMEM127,APC等 |
| **DDR通路相关基因：** | APEX1,ATM,ATR,ATRX,BARD1,BLM,BRCA1,BRCA2,BRIP1,CHEK1,CHEK2,ERCC1,ERCC2,ERCC3,ERCC4,ERCC5,FANCA,FANCC,FANCD2,FANCE,FANCF,FANCG,FANCL,FANCM,LIG4,MDC1,MGMT,MLH1,MLH3,MRE11A,MSH2,MSH3,MSH6,MUTYH,NBN,NEIL1,NTHL1,PALB2,PARP1,PARP2,PARP3,PMS1,PMS2,POLD1,POLE,PRKDC,RAD50,RAD51,RAD51B,RAD51C,RAD51D,RAD52,RAD54L,RECQL,RECQL4,SLX4,TDG,TP53,TP53BP1,XPC,XRCC1,XRCC2,XRCC3,IDH1,FAM175A,SMARCA4,CUL3,BMPR1A,PTEN等 |

检测流程

本检测实验室有着严格的技术服务流程，从检测前咨询、样品收集、实验室检测，到生物信息分析与报告解读的整个过程都有严格的质量控制和预警反馈机制，能够有效追踪检测流程的每一步，从而保证结果的准确性和可靠性。

1

送检医生与受检者（或其法定监护人）沟通并告知解释检测的重要性、临床意义及潜在风险，指导受检者签署知情同意书和检测申请单。



2

医疗机构专业人员按照标准流程采集样本，由专人负责样本的保存与寄送，检测周期自检测实验室收到合格样本起计。



3

按照标准操作流程，提取基因组DNA，进行高通量测序。



4

由专业的生物信息分析师和分子遗传学家进行数据分析并出具检测报告。



5

由专业的分子遗传学家和遗传咨询人员向受检者和送检医生提供报告解读和咨询服务。

参考文献

[1] Yamamoto N, Seto T, et al. Erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib monotherapy as frst-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer: Survival follow-up results of the randomized JO25567 study. Lung Cancer. 2021 Jan. 151:20-24.

[2] Saito H, Fukuhara T, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFRpositive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May. 20(5):625-635.

[3] Dahabreh IJ, Linardou H, et al. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2011 Mar;22(3):545-52.

[4] Fiala O, Pesek M, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplifcation in Patients with Advanced-stage NSCLC. Anticancer Res. 2016 Jan;36(1):455-60.

[5] Nukaga S, Yasuda H, et al. Amplifcation of EGFR Wild-Type Alleles in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Confers Acquired

Resistance to Mutation-Selective EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. Cancer Res. 2017 Apr 15;77(8):2078-2089.

[6] Tsao MS, Sakurada A, et al. Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med. 2005 Jul 14;353(2):133-44.

[7] Pugh TJ, Bebb G, et al. Correlations of EGFR mutations and increases in EGFR and HER2 copy number to geftinib response in a retrospective analysis of lung cancer patients. BMC Cancer. 2007 Jul 13;7:128.

[8] Jiang Z, Li C, et al. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis. PLoS One. 2013;8(2):e56205.

[9] Yang ZY, Shen WX, et al. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. J Hematol Oncol. 2012 Aug 16;5:52.

[10] Erjala K, Sundvall M, et al. Signaling via ErbB2 and ErbB3 associates with resistance and epidermal growth factor receptor (EGFR) amplifcation with sensitivity to EGFR inhibitor geftinib in head and neck squamous cell carcinoma cells. Clin Cancer Res. 2006 Jul 1;12(13):4103-11.

[11] Aggarwal C, Thompson JC, et al. Baseline Plasma Tumor Mutation Burden Predicts Response to Pembrolizumab-based Therapy in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2020 May 15. 26(10):2354-2361.

[12] Carbone DP, Reck M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;376:2415-2426.

[13] Yarchoan M, Hopkins A, et al. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. N Engl J Med. 2017;377:2500-2501.

[14] Hellmann MD, Ciuleanu TE, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med. 2018;378:2093-2104.

[15] Hellmann MD, Callahan MK, et al. Tumor Mutational Burden and Efcacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. Cancer Cell. 2018;14;33:853-861.

[16] Gandara DR, Paul SM, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical beneft in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. Nat Med. 2018 Sep;24(9):1441-1448.

[17] Kim ES, Velcheti V, et al. Primary effcacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden(bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2018;29(suppl\_8):mdy424.067.

[18] Dong ZY, Zhong WZ, et al. Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2017;23:3012-3024.

[19] Biton J, Mansuet-Lupo A, et al. TP53, STK11, and EGFR Mutations Predict Tumor Immune Profle and the Response to Anti-PD-1 in Lung Adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2018.

[20] Kato S, Goodman A, et al. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. Clin Cancer Res 2017;23:4242-4250.

[21] Gainor JF, Shaw AT, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. Clin Cancer Res 2016;22:4585-4593.

[22] Lee CK, Man J, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. J Thorac Oncol 2017;12:403-407.

[23] Socinski MA, Jotte RM, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378:2288-2301.

[24] Rizvi H, Sanchez-Vega F, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With NonSmall-Cell Lung Cancer Profled With Targeted Next-Generation Sequencing. J Clin Oncol 2018;36:633-641.

[25] Garassino MC, Cho BC, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2018;19:521-536.

[26] Hastings K, Yu H, et al. EGFR mutation subtypes and response to immune checkpoint blockade treatmen small cell lung cancer. Annals of oncology : ofcial journal of the European Society for Medical Oncology. 2019.

[27] Taneja, Samir S. Re: DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer[J]. The Journal of Urology, 2016,

195(4):925-928.

[28] Teo M Y, Seier K, et al. Alterations in DNA Damage Response and Repair Genes as Potential Marker of Clinical Beneft From PD-1/PD-L1 Blockade in Advanced Urothelial Cancers[J]. Journal of Clinical Oncology, 2018, 36(17):JCO2017757740.

[29] Teo M Y, Bambury R M, et al. DNA Damage Response and Repair Gene Alterations Are Associated with Improved Survival in Patients with Platinum-Treated Advanced Urothelial Carcinoma[J]. Clinical Cancer Research, 2017:1078-0432.

[30] NCCN Guidelines：Non-Small Cell Lung Cancer (2021.V2).

[31] NCCN Guidelines：Colon Cancer (2020.V4).

[32] NCCN Guidelines：Rectal Cancer (2020.V6).