

**尊敬的李荣国先生/女士：**

首先感谢您对泛生子的信任，选择泛明安TM肿瘤精准诊疗基因检测。

肿瘤发生发展的机制非常复杂，即使临床表现相似的受检者，其体内基因变异情况会有很大差别。这种分子水平差异将导致受检者对于同一抗肿瘤治疗的反应不尽相同。肿瘤个体化诊疗是根据受检者肿瘤基因特点，量体裁衣地为其制定最佳的治疗方案，从而提高肿瘤受检者的生存率和生活质量。

随着精准医疗的发展，越来越多的受检者认识到，肿瘤治疗前可通过基因检测，科学地预测药物的疗效和副作用，从而选择适合自己的肿瘤治疗方案。泛明安TM肿瘤精准诊疗基因检测通过精确判读实体瘤受检者独有的基因变异信息，为分子分型和预后判断、精准用药及复发监控提供最佳的参考信息。

在战胜肿瘤的道路上，让我们一起披荆斩棘，携手前行！

泛生子全体员工

**感谢您选择泛生子的肺癌 18 基因检测，报告整体分为以下三部分：**

**第一部分：检测概览**

基本信息、检测项目及结果

变异基因结果列表、结果概要

重要基因检测结果及相关解析

**第二部分：检测结果详细解析**

本次检测匹配到的肿瘤靶向药物、化疗用药等提示

检测结果详细解析

**第三部分：附录**

慈善援助药物信息、已纳入医保的肿瘤药物相关信息

肿瘤精准诊疗肺癌18基因检测列表信息

本次送检样本质控



第一部分：检测概览

## 一、基本信息

受检者基本信息

样本基本信息

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |
| 受检者姓名： | 李荣国 |  | 样本编号： | A200601E3N |
| 性别： | 女 |  | 样本类型: | 全血（ctDNA专用管） |
| 年龄： | 79岁 |  | 样本采集部位: | 外周血 |
| 既往诊断结果： | 肺腺癌 |  | 样本采集日期: | 2020-06-09 |
| 既往治疗方案： | 无 |  | 样本接收日期: | 2020-06-10 |
| 靶向药物服用史： | 2018年6月血液arms检出EGFR19del突变，中间使用EGFR-TKI一代药及三代药到现在两年时间，多处转移，包括脑转移 |  | 报告日期: | 2020-06-19 |
| 癌症家族史： | 无 |  |  |  |

## 二、检测项目及结果

该产品利用探针杂交捕获技术和Illumina高通量测序方法检测18个基因的变异情况；检测结果包含覆盖范围内的所有变异类型（点突变、插入缺失突变、拷贝数变异及重排突变）。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **检测项目** | **检测内容** | **检测意义** | **检测结果** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **体细胞基因变异检测** | 18个基因点突变、缺失、插入分析  7个基因重排分析  4个基因拷贝数分析 | 预测靶向药物的有效性  肿瘤分子分型  判断预后 | 2个基因突变  未见基因重排  未见基因拷贝数变异 |
| **化疗单核苷酸多态性（SNP）位点检测** | 28个SNP位点 | 预测常见化疗药物有效性和毒副作用 | 详见检测结果详细解析 |

## 三、变异基因结果列表

**体细胞变异结果**

本样本中共检测到2个基因的2个基因变异。

* **基因点突变、缺失、插入分析结果**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **突变类型** | **核苷酸**  **变化** | **氨基酸**  **变化** | **氨基酸**  **变化** | **频率(%)** | **染色体** | **外显子** | **转录本号** |
| *EGFR* | 非移码缺失突变 | c.2237\_2251del | p.Glu746\_Thr751delinsAla | p.E746\_T751delinsA | 0.3 | 7 | 19/28 | NM\_005228.3 |
| *TP53* | 无义突变 | c.1024C>T | p.Arg342Ter | p.R342\* | 0.1 | 17 | 10/11 | NM\_001126112.2 |

* **基因重排分析结果**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **基因1** | **基因1位于的染色体** | **基因1的断点位置** | **基因2** | **基因2位于的染色体** | **基因2的断点位置** | **外显子** | **变异频率（%）** |
| 未检测出基因重排 | | | | | | | | |

* **拷贝数分析结果**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **染色体** | **拷贝数变异起始**  **位置** | **拷贝数变异终止**  **位置** | **变异倍数** | **变异类型** |
| 未检测出基因拷贝数变异 | | | | | |

注：1. 根据人类基因组突变学会（HGVS）已建立系统的基因突变命名方法，“c.” 表示编码DNA 序列，“p.” 表示蛋白序列。

2. 在DNA 水平对某一突变位点的描述方式包括碱基位点，正常碱基，“>” 符号，突变碱基。

3. 在氨基酸水平，其表示方法是野生型的氨基酸，位点，突变氨基酸，三者之间没有空格。

4. 变异频率：肿瘤样本检测的数据中，支持该基因位点变异的分子数占该位点总分子数的比例。变异频率可能因测序深度和肿瘤取样部位的不同存在差异。

5. 突变中可能包含罕见胚系突变。

## 四、结果摘要

**1、靶向治疗药物提示**

本次检测匹配到潜在获益的靶向药物分别为：吉非替尼\*、厄洛替尼\*、埃克替尼\*、阿法替尼\*、奥希替尼\*、达可替尼\*、阿美替尼\*、厄洛替尼\*联合雷莫芦单抗、MK-1775、Alisertib。

表1：潜在获益靶向药物提示表

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因变异** | **FDA/NMPA批准于本癌种获益药物或专业临床指南推荐** | **FDA/NMPA批准于其它癌种获益药物** | **本癌种2期或3期临床试验潜在获益药物** | **潜在耐药**  **药物** |
| *EGFR* p.Glu746\_Thr751delinsAla | 吉非替尼\*、厄洛替尼\*、埃克替尼\*、阿法替尼\*、奥希替尼\*、达可替尼\*、阿美替尼\*、厄洛替尼\*联合雷莫芦单抗 | 无 | 无 | 无 |
| *TP53* p.Arg342Ter | 无 | 无 | MK-1775、Alisertib | 无 |

注：1. 本列表中仅给出临床证据等级较高的药物，其它药物参见检测结果详细解析。

2. FDA：美国食品药品监督管理局；NMPA：国家药品监督管理局；\*标注的药物为NMPA批准的靶向药物。

3. 单个靶点的变异与多靶点药物敏感性的关系目前尚不明确，用药谨请遵医嘱。

**2. 化疗药物提示（仅供参考）**

具体分析结果见第二部分。

## 五、重要基因检测结果及相关解析

该部分对FDA在该癌种获批靶向药物靶点信息以及受检者相关癌种指南中重要基因检测结果和意义小结，包括重要基因的阴性结果及说明（只展示突变意义明确的位点信息，意义未明基因突变信息详见第二部分）：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **突变类型** | **类别** | **检测结果** | **解析** |
| *KRAS* | 基因突变 | 靶向治疗/预后 | 未见突变 | 携带*KRAS*基因突变的NSCLC患者对Egfr-TKIs敏感性降低。携带*KRAS*突变的非小细胞肺癌（NSCLC）患者较*KRAS*野生型患者总生存期较短。 |
| *EGFR* | 基因突变 | 靶向治疗 | p.Glu746\_Thr751delinsAla | 在化疗前或化疗期间发现*EGFR*敏感突变（19号外显子缺失突变，21号外显子Leu858Arg、Leu861Gln突变，18号外显子Gly719位点突变以及20号外显子Ser768Ile突变）的NSCLC患者，可以从奥希替尼（首选）、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼（以上药物均为1类推荐）、厄洛替尼联合雷莫芦单抗（2A级证据）、厄洛替尼联合贝伐珠单抗（2B级证据）的一线治疗中获益。奥希替尼用于接受厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、达可替尼、厄洛替尼联合雷莫芦单抗或联合贝伐珠单抗治疗后已进展的、*EGFR*-Thr790Met突变的转移性NSCLC患者的后续治疗。 |
| *ALK* | 基因突变/基因融合 | 靶向治疗 | 未见基因突变/基因融合 | 在化疗前或化疗期间检出*ALK*重排阳性患者，可将阿来替尼（首选）、克唑替尼、塞瑞替尼或Brigatinib（以上药物均为1类推荐）作为一线治疗方案；推荐阿来替尼、Brigatinib或塞瑞替尼用于既往接受克唑替尼后病情进展的或对克唑替尼不耐受的NSCLC患者的治疗；推荐Lorlatinib（2A级证据）用于既往接受阿来替尼、Brigatinib、塞瑞替尼后病情进展的NSCLC患者的治疗。 |
| *ROS1* | 基因融合 | 靶向治疗 | 未见基因融合 | 对于在化疗前或化疗期间检出*ROS1*基因重排的NSCLC患者，推荐克唑替尼（2A级证据、首选）、Entrectinib（2A级证据、首选）或塞瑞替尼（2A级证据）用于一线治疗；推荐Lorlatinib（2A级证据）用于既往接受克唑替尼、Entrectinib或塞瑞替尼后病情进展的NSCLC患者的治疗。 |
| *MET* | 基因扩增/基因突变 | 靶向治疗 | 未见基因扩增/基因突变 | 携带*MET*基因扩增或*MET*基因14号外显子跳跃突变的NSCLC患者可以从Capmatinib，克唑替尼（2A级证据）的治疗中获益。 |
| *BRAF* | 基因突变 | 靶向治疗 | 未见突变 | 携带*BRAF*-Val600Glu突变的NSCLC患者，推荐达拉非尼联合曲美替尼（2A级证据）用于一线治疗或后续治疗，维莫非尼（2A级证据）或达拉非尼（2A级证据）用于对联合治疗不耐受的患者；然而非*BRAF*-Val600Glu突变对Braf激酶活性和上述药物的敏感性的影响有所差异。 |
| *RET* | 基因融合 | 靶向治疗 | 未见基因融合 | 携带*RET*基因重排的NSCLC患者可从Selpercatinib（2A级证据），卡博替尼（2A级证据）或凡德他尼（2B级证据）的治疗中获益。 |
| *ERBB2*(*HER2*) | 基因突变 | 靶向治疗 | 未见突变 | 携带某些*ERBB2*基因突变的NSCLC患者可以从Ado-trastuzumab emtansine（2A级证据）的治疗中获益。 |
| *NTRK1* | 基因融合 | 靶向治疗 | 未见基因融合 | 在一线全身治疗前或治疗期间发现*NTRK*基因重排的NSCLC患者可以从Larotrectinib、Entrectinib（以上药物均为2A级证据）的一线或后续治疗中获益。 |

注：1. 上表仅列出了NCCN指南非小细胞肺癌推荐检测的相关基因变异。这些变异的解读以及其他基因的结果详见检测结果详细解析。

2. *KRAS*基因检测涵盖但不限于G12X，G13X，Q61X等突变以及拷贝数扩增。

3. *EGFR*基因检测涵盖但不限于exon19del，L858R，T790M，exon20ins，G719X，E709K，S768I，L861Q、C797S等突变、重排以及拷贝数扩增。

4. *ALK*基因检测涵盖但不限于断点位于*ALK*基因19号内含子和20号外显子的*ALK*基因重排（*EML4*-*ALK*，*KIF5B*-*ALK*等），L1196M，L1198F，C1156Y，F1174L，G1202R等突变以及拷贝数扩增。

5. *ROS1*基因检测涵盖但不限于断点位于*ROS1*基因31，33，34，35号内含子的*ROS1*基因重排（*CD74*-*ROS1*，*SLC34A2*-*ROS1*，*EZR*-*ROS1*等），以及G2032R，L2026M，L2155S等突变。

6. *MET*基因检测涵盖但不限于会引起*MET*基因14号外显子跳读的点突变、插入/缺失等变异类型、重排以及拷贝数扩增。

7. *BRAF*基因检测涵盖但不限于V600E，G466A/E/V，G469A/V，G464V，Y472C，N581S，D594G，L597V/S，K601E等突变、重排以及拷贝数扩增。

8. *RET*基因检测涵盖但不限于断点位于*RET*基因10，11号内含子的*RET*基因重排（*KIF5B*-*RET*，*CCDC6*-*RET*等）突变以及拷贝数扩增。

9. *ERBB2*（*HER2*）基因检测涵盖但不限于exon20ins，G309A/E，S310Y/F，E321G等突变以及拷贝数扩增。

10. *NTRK1*基因检测涵盖但不限于*NTRK1*的重排以及突变。

第二部分：检测结果详细解析



## 一、肿瘤靶向治疗药物用药提示

1. 潜在获益靶向药物提示

本次检测匹配到潜在获益的靶向药物，具体见第一部分中的结果摘要-靶向治疗药物提示。

2. 临床意义未明靶向药物提示

本次检测未匹配到临床意义未明靶向药物。

## 二、化疗药物用药提示（仅供参考）

该部分为根据受检者的单核酸多态性（SNP）突变位点结合相关数据库，得出的关于受检者化疗药物有效性和毒副作用风险的用药提示，并且化疗药物的使用与受检者身体情况、既往治疗等情况密切相关，该内容仅供参考，用药请谨遵医嘱。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物名称** | **基因** | **检测位点** | **检测结果** | **类别** | **证据等级** | **用药提示** |
| 顺铂 | *XPC* | rs2228001 | TT纯合型突变 | 药物毒副作用 | Level 1B | 携带TT基因型的肿瘤患者，相比于GG和GT基因型，可能有较低的药物毒副风险。 |
| 卡铂 | *MTHFR* | rs1801133 | GG野生型 | 药物有效性 | Level 2A | 携带GG基因型的肺癌瘤患者，相比于AA基因型，可能有较差的药物缓解率和较短的无进展生存期。 |
| 顺铂/卡铂+依托泊苷 | *DYNC2H1* | rs716274 | AA野生型 | 药物毒副作用 | Level 2B | 携带AA基因型的肺小细胞癌患者，相比于GG和AG基因型，可能减少死亡风险。 |
| 铂类化合物+紫杉醇类 | *GSTP1* | rs1695 | AA野生型 | 药物毒副作用 | Level 3 | 携带AA基因型的患者，相比于AG和GG基因型，血液毒性、神经毒性、中性粒细胞减少和中止治疗的风险可能增加。 |
| 吉西他滨 | *CDA* | rs2072671 | AA野生型 | 药物毒副作用 | Level 3 | 携带AA基因型的肿瘤患者，相比于CC 基因型，（1）可能有胞苷脱氨酶（CDA）表达降低（2）可能有较高的毒副风险，比如嗜中性白血球减少症和胃肠道毒性。然而目前有结论不一致性研究。 |
| 吉西他滨 | *CDA* | rs60369023 | GG野生型 | 药物毒副作用 | Level 3 | 携带GG基因型的肿瘤患者，相比于AA基因型，（1）可能有较高的吉西他滨清除，（2）可能有较低的嗜中性白血球减少症风险。 |
| 培美曲塞 | *GGH* | rs11545078 | GG野生型 | 药物毒副作用 | Level 3 | 携带GG基因型的肺癌患者，相比于AA基因型，可能有较高的药物毒副风险。 |
| 培美曲塞 | *MTHFR* | rs1801133 | GG野生型 | 药物有效性 | Level 3 | 携带GG基因型的肺癌或者间皮瘤患者，相比于AA和AG基因型，可能有较长的总生存期。 |
| 培美曲塞 | *DHFR* | rs442767 | TT纯合型突变 | 药物毒副作用 | Level 3 | 携带TT基因型的肺癌患者，相比GG基因型，可能有较低的疲劳风险。 |
| 紫杉醇 | *ABCB1* | rs1045642 | AG杂合型突变 | 药物毒副作用 | Level 3 | 携带AG基因型的肿瘤患者，相比于GG基因型，可能有较高的嗜中性白血球减少症和神经毒性综合征。 |

注：1. 基因单核苷酸多态性与化疗药物相关性提示参考遗传药理学和基因组药理学PharmGKB 数据库（http://www.pharmgkb.org），其证据等级划分依据如下：

Level 1A：由临床药理学实施联盟（CPIC）或遗传药理学指南认可；或者应用于国际遗传药理学研究网（PGRN）及其它主要卫生系统；

Level 1B：多项研究支持其与药物的相关性，且研究具有显著统计学差异；

Level 2A：多项研究支持其与药物的相关性，且该基因是已知的重要的功能明确的药物代谢基因；

Level 2B：多项研究支持其与药物的相关性，但其中一些研究无统计显著性或样本数量较少；

Level 3： 单一研究支持有显著差异或多项研究但尚未达成一致结果支持其相关性；

N/A：未划分证据等级，参考具有统计显著性的研究结论。

2. 化疗药物毒副作用和有效性也会受到其它一些遗传或临床因素的影响，存在个体差异性。

3. 杂合型突变提示化疗药物的有效性和毒副作用均为适中。

## 三、检测结果详细解析

* **潜在获益靶向药物相关基因解析**

***EGFR***



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **基因变异** |  | ***EGFR*-p.Glu746\_Thr751delinsAla** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **位点注释** |  | *EGFR*基因编码的蛋白第746位到751位发生了氨基酸缺失，同时插入丙氨酸，此基因变异在样本中的变异频率为0.3%。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **位点解析** |  | 受检者样本携带的*EGFR*-p.Glu746\_Thr751delinsAla 突变在肺癌等癌症中有相关的报道（COSMIC，Jun 2020），是19号外显子插入缺失突变，位于EGFR的酪氨酸激酶结构域。携带*EGFR*19号外显子缺失突变，如p.Glu746\_Ala750del的非小细胞肺癌（NSCLC）患者对EGFR酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）敏感。该突变在肺癌样本中有过报道，是*EGFR*19号外显子缺失突变的一种，预测为*EGFR*激活突变，可获益于EGFR-TKIs治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **基因描述** |  | *EGFR*基因编码具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白，属于表皮生长因子受体（HER/ERBB）家族成员。*EGFR*与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡抑制有关。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **潜在获益药物** |  | 吉非替尼\*、厄洛替尼\*、埃克替尼\*、阿法替尼\*、奥希替尼\*、达可替尼\*、阿美替尼\*、厄洛替尼\*联合雷莫芦单抗 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA/NMPA批准适应症** |  | FDA批准吉非替尼用于携带*EGFR*基因19号外显子缺失或者21号外显子Leu858Arg突变的转移性NSCLC患者的一线治疗。FDA批准厄洛替尼用于携带*EGFR*基因19号外显子缺失或者21号外显子Leu858Arg突变的转移性NSCLC患者的一线治疗；经过四轮铂类药物化疗之后没有进展的局部晚期或转移性NSCLC的维持治疗；用于一轮铂类药物化疗失败后的局部进展或者转移性NSCLC患者；和吉西他滨联合用于局部晚期、不可切除的转移性胰腺癌一线治疗。FDA批准阿法替尼用于携带*EGFR*非耐药突变的转移性NSCLC患者的一线治疗；用于铂类为基础的一线化疗后疾病进展的转移性肺鳞状细胞癌患者的治疗。FDA批准奥希替尼用于携带*EGFR*基因19号外显子缺失或者21号外显子Leu858Arg突变的转移性NSCLC患者的一线治疗；用于EGFR-TKIs治疗后疾病进展的、携带*EGFR* Thr790Met突变的晚期NSCLC患者。FDA还批准达可替尼用于携带*EGFR*基因19号外显子缺失或者21号外显子Leu858Arg突变的转移性NSCLC患者的一线治疗。FDA批准雷莫芦单抗（Cyramza）联合厄洛替尼用于携带*EGFR*基因19号外显子缺失或者21号外显子Leu858Arg突变的转移性NSCLC患者的一线治疗。 此外，NMPA批准埃克替尼用于携带*EGFR*敏感突变的晚期NSCLC患者的一线治疗。NMPA 批准甲磺酸阿美替尼（阿美乐）用于既往经表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗进展，且 T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **NCCN指南推荐** |  | NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》（v5.2020）推荐，*EGFR* 最常见的敏感突变包括19号外显子缺失，21号外显子p.L858R突变，携带该类突变的患者可以从EGFR TKI的治疗中获益（奥希替尼、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼）；携带*EGFR* 不常见突变（19号外显子插入、p.L861Q、p.G719X、p.S768I）的患者也可以从EGFR TKI的治疗中获益（奥希替尼、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼）。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **临床试验/回顾性分析** |  | IPASS、First-SIGNAL、WJTOG 3405、NEJGSG002、OPTIMAL、EURTAC、LUX-Lung 3、LUX-Lung 6研究均显示，对于*EGFR*基因常见敏感突变（19del和Leu858Arg）的晚期NSCLC患者，相比于标准的一线化疗方案，EGFR-TKIs（吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼）在无进展生存期（PFS）、生活质量以及耐受性方面都具有显著的优势 [PMID:19692680; PMID:21670455; PMID:22370314; PMID:20573926; PMID:20022809; PMID:21783417; PMID:22285168; PMID:23816960; PMID:24439929]。携带*EGFR*基因常见敏感突变的NSCLC患者，使用EGFR-TKIs的药物客观缓解率（ORR）约为60%和PFS约为9-13个月 [PMID:19692680; PMID:21670455; PMID:22370314; PMID:20573926; PMID:20022809; PMID:21783417; PMID:22285168; PMID:23816960; PMID:24439929]。一项全部纳入中国患者的IV期临床研究显示，在665例*EGFR*突变的NSCLC患者中，埃克替尼的ORR和疾病控制率（DCR）分别为49.2%（327/665）和92.3%（614/665）；埃克替尼作为一线治疗用于*EGFR*敏感突变晚期NSCLC患者的ORR为56.3% [PMID:25261231]。LUX-lung3和 LUX-lung6两项临床试验综合分析结果提示，接受阿法替尼的一线治疗的*EGFR*-19del突变的患者在总生存期上有获益，而*EGFR*-Leu858Arg突变的患者未见总生存期获益 [PMID:25589191]。LUX-lung7临床试验比较了阿法替尼和吉非替尼作为*EGFR*突变的NSCLC患者的一线治疗，该项研究结果显示，阿法替尼在PFS（中位PFS 11.0个月 vs. 10.9个月）和治疗失败时间（TTF）方面均优于吉非替尼（中位TTF 13.7个月 vs. 11.5个月） [PMID:27083334]。一项最近的Meta分析显示，相比于携带19号外显子缺失突变的患者，*EGFR*-p.Leu858Arg突变的NSCLC患者在接受EGFR-TKIs治疗时，ORR（74.3% (202/272) vs. 67.9% (150/221)）、一年无进展生存期比例（PFS）（48.0% (118/264) vs. 32.2% (67/208)和两年总生存期比例（OS）（55.8% (29/52) vs. 20% (6/30)）均较低 [PMID:27385982]。FLAURA 研究是一项随机、双盲，旨在对比奥希替尼与标准治疗EGFR-TKI（厄洛替尼或吉非替尼）的有效性和安全性的III期临床试验，该研究共纳入来自30个国家、556名既往未接受过任何治疗的局部晚期或转移性*EGFR*突变阳性的NSCLC患者，结果发现对比EGFR TKI标准治疗的中位PFS 10.2个月、ORR为76%，奥希替尼显著延长中位PFS至18.9个月、ORR为80%，且所有亚组均观察到一致获益；安全性方面与既往研究相一致，奥希替尼较标准治疗表现出更好的耐受性，三级以上治疗相关不良事件17.6% vs. 28.2%，导致治疗终止AE 13.3% vs. 18.1% [Journal of Thoracic Oncology, 2018, 13(10)]。一项随机、开放标签的3期临床试验（ARCHER 1050）研究对比达可替尼与吉非替尼用于*EGFR*突变阳性非小细胞肺癌患者一线治疗的疗效，结果达可替尼与吉非替尼相比显著延长了PFS（14.7个月vs9.2个月）[PMID:28958502]。 一项随机、双盲3期临床试验（RELAY），旨在评估雷莫芦单抗（Ramucirumab）联合厄洛替尼用于未经治疗的、携带*EGFR*敏感突变（19del或L858R）的晚期非小细胞肺癌患者（无中枢神经系统转移）的疗效，雷莫芦单抗+厄洛替尼组224人，安慰剂+厄洛替尼组225人，中位随访时间为20.7个月(IQR 15.8-27.2)。结果显示雷莫芦单抗+厄洛替尼组无进展生存期（PFS）显著长于安慰剂+厄洛替尼组（19.4vs 12.4个月，HR=0.59 (95% CI 0.46-0.76; p<0.0001)）。该研究表明，与安慰剂+厄洛替尼相比，雷莫芦单抗联合厄洛替尼治疗可提高未经治疗的*EGFR*突变的转移性NSCLC患者的无进展生存期（NCT02411448）[PMID:31591063]。 一项开放、随机、多中心3期临床试验（NEJ026），旨在对比厄洛替尼单药、厄洛替尼联合贝伐珠单抗（bevacizumab）在携带*EGFR*突变(19del或L858R)晚期非鳞状非小细胞肺癌患者中的疗效，分为厄洛替尼联合贝伐珠单抗组 (n=114)和厄洛替尼单药组 (n=114)，中位随访时间12.4个月(IQR 7.0-15.7)。中期分析显示，厄洛替尼联合贝伐珠单抗组中位无进展生存期（PFS）为 16.9 个月 (95%CI 14.2-21.0)，厄洛替尼组为13.3个月(11.1-15.3)(HR 0.605, 95% CI 0.417-0.877; p=0.016)。该研究表明，与厄洛替尼单药相比，厄洛替尼联合贝伐珠单抗治疗可提高EGFR阳性NSCLC患者的无进展生存期（UMIN000017069）[PMID:30975627]。 一项开放标签、多中心、单臂II期临床试验，旨在研究三代EGFR抑制剂阿美替尼（Almonertinib，HS-10296，曾用名：奥美替尼）在既往接受一代EGFR TKI治疗后进展的、携带*EGFR* T790M突变的局部晚期或转移性NSCLC患者（IIIB/IV期）中的安全性和有效性，在可评估的242位患者中，160位患者确认为疾病部分缓解，ORR为66.1%（95% CI: 59.8-72.1），DCR为93.4%（95% CI: 89.5-96.2）[Journal of Thoracic Oncology, Volume 14, Issue 10, S208 - S209]。目前针对阿美替尼用于一线治疗非小细胞肺癌有效性和安全性的III期临床试验正处于招募中，招募含EGFR-TKI敏感突变（Ex19del, L858R）的非小细胞肺癌患者（NCT03849768）。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **个案报道** |  | 略 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **临床前期证据** |  | 略 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **潜在耐药药物** |  | 无 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **靶向耐药药物解析** |  | 无 |



|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **相关临床试验信息** | | | | | |
| **靶向药物方案** | **适应症** | **临床试验招募状态** | **临床试验分期** | **临床试验地点** | **临床试验信息** |
| Erlotinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 美国 | Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Completely Removed by Surgery (An ALCHEMIST Treatment Trial) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193282 |
| Erlotinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国 | Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Newly Diagnosed Advanced Staged Lung Adenocarcinoma (Sindas) (Sindas) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893332 |
| Bevacizumab and Erlotinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 2期 | 韩国 | A Study of Tarceva vs. Avastin+Tarceva for Advanced NSCLC With EGFR m(+) (AvaTa) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126799 |
| Afatinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 2期 | 英国 | Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883 |
| Afatinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 2期 | 美国 | Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942 |
| Almonertinib and Gefitinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国 | A Study to Evaluate Safety and Efficacy of HS-10296 as First-Line Treatment in Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849768 |
| Dacomitinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 2期 | 香港,韩国,中国台湾,等 | A Single-arm, Open-label, Phase 2 Study of Dacomitinib With or Without Dose Titration for the First-line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Subjects With an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activation Mutation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027647 |
| Dacomitinib | 肺癌 | 招募中 | 1期 | 美国 | A Study of Dacomitinib in Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancer Previously Treated With Osimertinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755102 |
| Dacomitinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 1期 | 美国 | Phase 1 Study of Combination Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03810807 |
| Gefitinib and Apatinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国 | A Study of Gefitinib With or Without Apatinib in Patients With Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824458 |
| Gefitinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国 | To Evaluate the Efficacy and Safety of Gefitinib in Adjuvant Chemotherapy for Lung Adenocarcinoma (RCTACSCNSCLC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656393 |
| Gefitinib and Anlotinib | 肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国 | Gefitinib in Combination With Anlotinib or Placebo in Previously Untreated EGFR-mutant NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028778 |
| Icotinib Following Chemotherapy | 肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国 | Icotinib Following Chemotherapy Versus Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Stage IIA-IIIA NSCLC With EGFR Mutation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996098 |
| Icotinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国 | Icotinib Versus Placebo as Adjuvant Therapy in EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma (ICWIP) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125240 |
| Icotinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国 | Icotinib as Adjuvant Therapy Compared With Standard Chemotherapy in Stage II-IIIA NSCLC With EGFR-mutation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448797 |
| Icotinib | 非鳞状非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国 | Clinical Study of Combination Therapy With Ectiecinib, Pemetrexed and Platinum in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992885 |
| Icotinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 2/3期 | 中国 | D-0316 Versus Icotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic EGFR Sensitising Mutation Positive NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206072 |
| Osimertinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国,美国,等 | A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib Following Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (LAURA) (LAURA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03521154 |
| Osimertinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 3期 | 中国,日本,澳大利亚等 | A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Patients With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04035486 |
| Osimertinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 2期 | 中国 | Osimertinib as First-line Therapy for Patients With Late-stage Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460275 |
| Osimertinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 2期 | 澳大利亚 | A Randomised Phase II Trial of Osimertinib With or Without SRS for EGFR Mutated NSCLC With Brain Metastases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497767 |
| Osimertinib | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 2期 | 法国 | MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving Osimertib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865511 |
| AZD3759 and Erlotinib and Gefitinib etc. | 非小细胞肺癌 | 招募中 | 2/3期 | 中国,新加坡,韩国等 | First Line Treatment in EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC Patients With Central Nervous System Metastases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653546 |

***TP53***



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **基因变异** |  | ***TP53*-p.Arg342Ter** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **位点注释** |  | *TP53*基因编码的蛋白第342位氨基酸从精氨酸变成终止密码子，此基因变异在样本中的变异频率为0.1%。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **位点解析** |  | 受检者样本携带的*TP53*-p.Arg342Ter突变是无义突变，在肺癌等癌症中有相关的报道（COSMIC，Jun 2020）。无义突变产生的终止密码子会导致蛋白编码提前终止，产生截短的蛋白产物，可能影响蛋白的功能。文献报道Arg342Ter突变会产生类似的缺失部分C端的截短p53蛋白 [PMID:31081129]。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **基因描述** |  | *TP53*是一种肿瘤抑制基因，其突变或缺失会导致基因组不稳定和细胞过度增殖。*TP53*基因编码肿瘤抑制蛋白，参与多种细胞应激、调节靶基因，诱导细胞周期停滞、细胞凋亡、衰老、DNA修复和代谢改变。p53蛋白在正常细胞中低表达，在恶性肿瘤中高表达。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **潜在获益药物** |  | MK-1775、Alisertib |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA/NMPA批准适应症** |  | 目前，FDA尚未批准任何靶向*TP53*突变的药物。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **NCCN指南推荐** |  | 无 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **临床试验/回顾性分析** |  | 针对*TP53*突变的基因疗法、靶向肿瘤疫苗和抗癌药物正处于临床试验早期阶段。这些治疗方法包括SGT-53、ALT-801、MK-1775以及Alisertib等，它们在晚期实体肿瘤的治疗中表现出一定的疗效。一项1期临床试验结果显示，11名难治性癌症患者接受SGT-53基因治疗后，7名患者的病情稳定期达到了6周，中位生存期为340天 [PMID:23609015]。ALT-801是一种靶向于p53蛋白的白细胞介素2融合物，ALT-801的1期临床试验结果表明，10例实体瘤患者达到了疾病稳定，维持时间为至少11周以上 [PMID:21994418]。Kevetrin可以干扰 p53-MDM2蛋白相互作用，并重新激活野生型p53。MK-1775是一种Wee1酪氨酸激酶抑制剂，Wee1蛋白可以调控G2期细胞周期检查点。携带*TP53*突变的卵巢癌患者在接受MK-1775与化疗药物的联合治疗后，结果显示有较好的耐受性，无进展生存期延长 [ASCO 2015, Abstract 2507; ASCO 2015, Abstract 5506]。另有研究表明，携带*TP53*突变的癌细胞对极光激酶A抑制剂敏感 [PMID:25200357]。一项评估Alisertib在实体瘤治疗中安全性和疗效的2期临床试验研究显示，药物客观药物缓解率（ORR）在乳腺癌患者、小细胞肺癌患者、非小细胞肺癌患者、头颈部鳞状细胞癌患者和胃腺癌患者依次分别为18%（9/49）、21%（10/48）、4%（1/23）、9%（4/45）和9%（4/47）。最常见的3-4级不良事件包括中性粒细胞减少症，白细胞减少症和贫血 [PMID:25728526]。此外，一项1期临床试验结果表明，极光激酶A抑制剂 AMG900用于实体瘤患者，76.5% (13/17) 的患者达到疾病稳定，其中1例卵巢癌患者达到部分缓解，持续时间长达6个月，最常见的不良反应为中性粒细胞减少症 [ASCO 2009, Abstract 3009]。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **个案报道** |  | 无 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **临床前期证据** |  | 无 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **潜在耐药药物** |  | 无 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **靶向耐药药物解析** |  | 无 |



|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **相关临床试验信息** | | | | | |
| **靶向药物方案** | **适应症** | **临床试验招募状态** | **临床试验分期** | **临床试验地点** | **临床试验信息** |
| Alisertib | 实体瘤 | 招募中 | 1期 | 美国 | Phase I Study of MLN0128 and MLN8237 in Patients With Advanced Solid Tumors and Metastatic Triple-negative Breast Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719691 |
| MK-1775, Carboplatin and Paclitaxel | 肺癌 | 招募中 | 2期 | 美国 | AZD1775 Plus Carboplatin-Paclitaxel in Squamous Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513563 |
| SGT-53 | 实体瘤 | 招募中 | 1期 | 美国 | A Study of SGT-53 in Children With Refractory or Recurrent Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354547 |

注：上述药物临床试验信息未经过临床试验准入条件进行筛选，仅展示处于招募中临床试验信息供参考，更多临床试验准入条件等信息请以临床试验网站https://clinicaltrials.gov/为准。

## 参考文献

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-957. [PMID:19692680]
2. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 2011; 29: 2866-2874. [PMID:21670455]
3. Han JY, Park K, Kim SW et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol 2012; 30: 1122-1128. [PMID:22370314]
4. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380-2388. [PMID:20573926]
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 121-128. [PMID:20022809]
6. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011; 12: 735-742. [PMID:21783417]
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 239-246. [PMID:22285168]
8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31: 3327-3334. [PMID:23816960]
9. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 213-222. [PMID:24439929]
10. Hu X, Han B, Gu A et al. A single-arm, multicenter, safety-monitoring, phase IV study of icotinib in treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2014; 86: 207-212. [PMID:25261231]
11. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2015; 16: 141-151. [PMID:25589191]
12. Park K, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 577-589. [PMID:27083334]
13. Liu Y, Ren Z, Wang J, Zhang S. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is especially beneficial to patients with exon 19 deletion compared with exon 21 L858R mutation in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta analysis. Thorac Cancer 2016; 7: 406-414. [PMID:27385982]
14. Zhou C, Cheng Y, He Y, et al. Osimertinib vs Standard of Care (SoC) EGFR-TKI as First-Line Treatment in Chinese Patients With EGFRm Advanced NSCLC. Journal of Thoracic Oncology, 2018, 13(10). [Journal of Thoracic Oncology, 2018, 13(10)]
15. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1454-1466. [PMID:28958502]
16. Nakagawa K, Garon EB,Seto T et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated,EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised,double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019Dec;20(12):1655-1669. [PMID:31591063]
17. Saito H, Fukuhara T,Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patientswith EGFR-positive 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. [PMID:30975627]
18. Lu, S. et al. The Third Generation EGFR Inhibitor (EGFR-TKI) HS-10296 in Advanced NSCLC Patients with Resistance to First Generation EGFR-TKI. [Journal of Thoracic Oncology, Volume 14, Issue 10, S208 - S209]
19. KharazihaP, Ceder S, Axell O, et al. Functional characterization of novel pathogenicgermline TP53 variants in Swedish families. Clinical genetics,2019. [PMID:31081129]
20. Senzer N, Nemunaitis J, Nemunaitis D et al. Phase I study of a systemically delivered p53 nanoparticle in advanced solid tumors. Mol Ther 2013; 21: 1096-1103. [PMID:23609015]
21. Fishman MN, Thompson JA, Pennock GK et al. Phase I trial of ALT-801, an interleukin-2/T-cell receptor fusion protein targeting p53 (aa264-272)/HLA-A\*0201 complex, in patients with advanced malignancies. Clin Cancer Res 2011; 17: 7765-7775. [PMID:21994418]
22. Leijen S vGR, Sonke G S, et al. Phase II study with Wee1 inhibitor AZD1775 plus carboplatin in patients with p53 mutated ovarian cancer refractory or resistant (<3 months) to standard first line therapy. Journal of Clinical Oncology 2015; 2507-2507. [ASCO 2015, Abstract 2507]
23. Amit M. Oza JIW,  Diane M. Provencher et al. An international, biomarker-directed, randomized, phase II trial of AZD1775 plus paclitaxel and carboplatin (P/C) for the treatment of women with platinum-sensitive, TP53-mutant ovarian cancer. [ASCO 2015, Abstract 5506]
24. Malumbres M, Perez de Castro I. Aurora kinase A inhibitors: promising agents in antitumoral therapy. Expert Opin Ther Targets 2014; 18: 1377-1393. [PMID:25200357]
25. Melichar B, Adenis A, Lockhart AC et al. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16: 395-405. [PMID:25728526]
26. Carducci MA, Shaheen MF, Paller CJ et al. First-in-human study of AMG 900, an oral pan-Aurora kinase inhibitor, in adult patients (pts) with advanced solid tumors. [ASCO 2009, Abstract 3009]
27. Normant E, Paez G, West KA et al. The Hsp90 inhibitor IPI-504 rapidly lowers EML4-ALK levels and induces tumor regression in ALK-driven NSCLC models. Oncogene 2011; 30: 2581-2586. [PMID:21258415]
28. Ge J, Normant E, Porter JR et al. Design, synthesis, and biological evaluation of hydroquinone derivatives of 17-amino-17-demethoxygeldanamycin as potent, water-soluble inhibitors of Hsp90. J Med Chem 2006; 49: 4606-4615. [PMID:16854066]
29. Sydor JR, Normant E, Pien CS et al. Development of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin hydroquinone hydrochloride (IPI-504), an anti-cancer agent directed against Hsp90. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 17408-17413. [PMID:17090671]
30. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 4953-4960. [PMID:20940188]

|  |
| --- |
| 第三部分：附录 |



## 一、慈善援助药物信息



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **纳武利尤单抗（欧狄沃）** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA批准纳武利尤单抗（Nivolumab）用于非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌、经典型霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌、结直肠癌和肝细胞癌的治疗。 NMPA批准纳武利尤单抗（Nivolumab）用于*EGFR*基因突变阴性和*ALK*阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **赞助公司** |  | 百时美施贵宝公司 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医学标准** |  | 单药适用于表皮生长因子受体（*EGFR*）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）的成人患者。 经指定医疗机构评估，确诊为适用于单药治疗接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤PD-L1表达阳性 （定义为表达PD-L1的肿瘤细胞≥1%）的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌（SCCHN)患者。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **官网链接** |  | http://www.cfchina.org.cn/list.php?catid=439 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **度伐利尤单抗(英飞凡)** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA批准度伐利尤单抗(Durvalumab)用于尿路上皮癌和非小细胞肺癌的治疗。 NMPA批准度伐利尤单抗（Durvalumab）用于治疗同步放化疗后未进展的不可切除的III期非小细胞肺癌。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **赞助公司** |  | 阿斯利康投资（中国）有限公司 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医学标准** |  | 1.经病理学或细胞学证实符合英飞凡适应症：在接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展的不可切除、III期非小细胞肺癌（NSCLC）； 2.在度伐利尤注射液（英飞凡）治疗之前必须接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展； 3.接受度伐利尤注射液（英飞凡）治疗期间不得同时进行其他PD-1或PD-L1抑制剂和化疗药物的治疗； 4.患者身体条件可以耐受肿瘤免疫治疗； 5.有足够的临床证据证实患者能够从英飞凡治疗中获益且无严重不良反应（获益是指肿瘤病灶按照RECIST 1.1 标准没有肿瘤进展；无严重不良反应是指未发生因度伐利尤注射液（英飞凡）治疗引起的不可逆转或者不可耐受的伤害）。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **官网链接** |  | https://www.ilvzhou.com/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=189 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **帕博利珠单抗（可瑞达）** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA批准帕博利珠单抗用于晚期、不可切除的或转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈癌、高微卫星不稳定性癌症、胃癌、宫颈癌、原发性纵膈大B细胞淋巴瘤、尿路上皮癌、结直肠癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、肝癌、头颈部鳞状细胞癌、泌尿生殖系统癌症、柱状癌（Merkel细胞癌）和小细胞肺癌的治疗。 NMPA批准帕博利珠单抗用于一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **赞助公司** |  | 默沙东（中国）有限公司 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医学标准** |  | 符合帕博利珠单抗注射液（可瑞达）中国适应症的患者： 1. PD-L1阳性晚期非小细胞肺癌一线单药治疗适应症： 1) 经病理学（组织学或细胞学）确诊的鳞状或非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC ）。 2) 临床分期为局部晚期或转移性疾病。 3) 既往未接受过针对局部晚期或转移性非小细胞肺癌的全身性抗肿瘤治疗。 4) 患者身体条件可以耐受肿瘤免疫治疗。 5) 排除表皮生长因子受体（*EGFR*）敏感基因突变阳性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的病人。 6) 针对最初单药治疗的患者必须做PD-L1检测，且PD-L1 TPS≥1%。 2. 晚期非鳞状非小细胞肺癌一线联合化疗治疗适应症： 1) 经病理学（组织学或细胞学）确诊的非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）。 2) 临床分期为转移性疾病。 3) 既往未接受过针对转移性非小细胞肺癌的全身性抗肿瘤治疗。 4) 患者身体条件可以耐受肿瘤免疫治疗和化学治疗。 5) 排除表皮生长因子受体（*EGFR*）敏感基因突变阳性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的病人。 3. 晚期鳞状非小细胞肺癌一线联合化疗治疗适应症 1) 经病理学（组织学或细胞学）确诊的鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)。 2) 临床分期为转移性疾病。 3) 既往未接受过针对转移性非小细胞肺癌的全身性抗肿瘤治疗。 4) 患者身体条件可以耐受肿瘤免疫治疗和化学治疗。 4. 二线黑色素瘤适应症： 1) 经病理学（组织学或细胞学）确诊的IV 期黑色素瘤患者，或不能接受根治性治疗的III期黑色素瘤患者。 2) 必须是接受过一线治疗的晚期黑色素瘤患者。 3) 患者一般情况适合肿瘤免疫治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **官网链接** |  | http://smzy.ilvzhou.com |



## 二、已纳入医保的肿瘤药物相关信息



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **阿来替尼** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | 目前，FDA已批准阿来替尼（Alectinib）用于ALK阳性的转移性NSCLC患者的治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 口服常释剂型 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 暂无 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 限间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **贝伐珠单抗** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA已批准Vegf单克隆抗体贝伐珠单抗（Bevacizumab）用于转移性结直肠癌、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、宫颈癌、复发性卵巢上皮癌、输卵管或原发性腹膜癌的治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 注射剂 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 1998元（100mg（4ml）/瓶） |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 限晚期转移性结直肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **克唑替尼** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA已批准多靶点激酶抑制剂克唑替尼（Crizotinib）用于ALK阳性或ROS1阳性的转移性非小细胞肺癌患者的治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 口服常释剂型 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 260元（250mg/粒); 219.2元（200mg/粒） |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 限间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者或 ROS1阳性的晚期非小细胞肺癌患者。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **阿法替尼** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA已批准阿法替尼（Afatinib）用于携带*EGFR* 19号外显子缺失或者21号外显子Leu858Arg突变的转移性NSCLC患者的一线治疗；用于铂类为基础的一线化疗后疾病进展的晚期肺鳞状细胞癌患者的治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 口服常释剂型 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 200元（40mg/片); 160.5元（30mg/片） |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 1.具有*EGFR*基因敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，既往未接受过EGFR-TKI治疗。 2.含铂化疗期间或化疗后疾病进展的局部晚期或转移性鳞状组织学类型的非小细胞肺癌。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **安罗替尼** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | （NMPA批准适应症）适用于既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。对于存在表皮生长因子（*EGFR*）基因突变或间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的患者，在开始本品治疗前应接受相应的靶向药物治疗后进展，且至少接受过2中系统化疗后出现进展或复发。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 口服常释剂型 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 487元（12mg/粒); 423.6元（10mg/粒); 357元（8mg/粒) |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 限既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **奥希替尼** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA已批准奥希替尼（Osimertinib）用于Egfr酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展的、携带EGFR-Thr790Met突变的晚期非小细胞肺癌患者的治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 口服常释剂型 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 510元（80mg/片); 300元（40mg/片） |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 限既往因表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检验确认存在*EGFR* T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **厄洛替尼** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA批准厄洛替尼（Erlotinib）用于携带*EGFR* 19号外显子缺失或者21号外显子Leu858Arg突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗；批准Ramucirumab（Cyramza）联合厄洛替尼用于携带*EGFR*基因19号外显子缺失或者21号外显子Leu858Arg突变的转移性NSCLC患者的一线治疗；经过四轮铂类药物化疗之后没有进展的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的维持治疗；用于一轮铂类药物化疗失败后的局部进展或者转移性非小细胞肺癌患者；和吉西他滨联合用于局部晚期、不可切除的转移性胰腺癌一线治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 口服常释剂型 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 195元（150mg/片） 142.97元（100mg/片） |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 限*EGFR*基因敏感突变的晚期非小细胞肺癌。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **塞瑞替尼** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA批准塞瑞替尼（Ceritinib）用于间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性转移性非小细胞肺癌患者。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 口服常释剂型 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 198元（150mg/粒） |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 接受过克唑替尼治疗后进展的或者对克唑替尼不耐受的间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **埃克替尼** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | （NMPA批准的适应症）适用于治疗表皮生长因子（*EGFR*）基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 口服常释剂型 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 64.05元（0.125g/片） |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 限*EGFR*基因敏感突变的晚期非小细胞肺癌患者 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **吉非替尼（易瑞沙）** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | FDA已批准吉非替尼（Gefitinib）用于携带*EGFR*19号外显子缺失或者21号外显子Leu858Arg突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗。 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 口服常释剂型 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 49.80元（0.250g/片，齐鲁制药），228.00元（0.250g/片，阿斯利康） |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 限*EGFR*基因敏感突变的晚期非小细胞肺癌患者。 |





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物名称** |  | **重组人血管内皮抑制素注射液（恩度）** |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FDA批准适应症** |  | （NMPA批准的适应症）本品联合NP化疗方案用于治疗初治或复治的Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌患者 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **剂型** |  | 注射剂 |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **医保支付标准** |  | 630元（15mg/2.4×10^5 U/3ml/支） |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **限定支付范围** |  | 限晚期非小细胞肺癌患者。 |



注：1. 支付标准等具体信息以国家相关官网公布信息为准。

2. 此小结参考国家官网，只列举了国家官网公布的相关信息，具体医保信息，各地区会有部分差异。

3. 参考资料：人力资源社会保障部关于将36种药品纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知

<http://www.mohrss.gov.cn/gkml/zlbmxgwj/ylbx_3063/201707/t20170718_274153.html>

4. 参考资料：国家医疗保障局关于将17种抗癌药纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知

医保发〔2018〕17号。<http://www.gov.cn/xinwen/2018-10/10/content_5328891.htm>

## 三、肿瘤精准诊疗肺癌18基因检测列表

|  |
| --- |
| 1.基因点突变、插入和缺失分析列表（18个） |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *ALK* | *FGFR1* | *NTRK1* | *RET* |
| *BRAF* | *KDR* | *PDGFRA* | *STK11* |
| *CDKN2A* | *KRAS* | *PIK3CA* | *ROS1* |
| *EGFR* | *MAP2K1* | *PTEN* | *TP53* |
| *ERBB2* | *MET* |  |  |

|  |
| --- |
| 2.基因重排分析列表（7个） |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *ALK* | *EGFR* | *PDGFRA* | *ROS1* |
| *BRAF* | *NTRK1* | *RET* |  |

|  |
| --- |
| 3.基因拷贝数变异分析列表（4个） |

|  |  |
| --- | --- |
| *EGFR* | *FGFR1* |
| *ERBB2* | *MET* |

|  |
| --- |
| 4.化疗药物相关单核苷酸多态性位点（28个） |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *ABCB1* | rs1045642 | *ABCC4* | rs9561778 | *C8orf34* | rs1517114 |
| *CBR3* | rs1056892 | *CDA* | rs2072671 | *CDA* | rs60369023 |
| *CYP2B6* | rs3211371 | *CYP2D6* | rs3892097 | *DHFR* | rs442767 |
| *DPYD* | rs67376798 | *DPYD* | rs3918290 | *DPYD* | rs55886062 |
| *DPYD* | rs2297595 | *DYNC2H1* | rs716274 | *ERCC1* | rs11615 |
| *ERCC1* | rs3212986 | *GGH* | rs11545078 | *GSTP1* | rs1695 |
| *MTHFR* | rs1801131 | *MTHFR* | rs1801133 | *MTR* | rs1805087 |
| *SLC22A16* | rs12210538 | *SOD2* | rs4880 | *TP53* | rs1042522 |
| *UGT1A1* | rs8175347 | *UMPS* | rs1801019 | *XPC* | rs2228001 |
| *XRCC1* | rs25487 |  |  |  |  |

## 四、样本主要质控

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **质量参数** | **数值** | **质控标准** |
| **DNA质量评估** | DNA总量(ng)1 | 265.5 | ≥10ng |
| **测序质量评估** | 平均测序深度2 | 39826.70 | ≥20000X |
| ≥1000X深度位点占比3 | 99.16% | ≥85% |
| GC含量4 | 47.50% | 40%-60% |
| 碱基质量Q30占比5 | 97.65% | ≥80% |
| **总体质量评估6** | **合格** | | |

**注：**1. DNA总量：送检样本提取的 cfDNA 总量。

2. 平均测序深度：目标基因每个碱基被测到的平均次数。

3. ≥1000X深度位点占比：测序深度超过1000X的位点占所有目标检测位点的比例，可评价测序均一性。

4．GC含量：在DNA 4种碱基中，鸟嘌呤（G）和胞嘧啶（C）所占的比率。

5. 碱基质量Q30占比：测序数据中碱基质量在Q30以上（即错误率在千分之一以下）的占比。

6. 总体质量评估：结合以上参数进行综合评估，采取短板效应，分为合格、警戒（风险预警）和不合格三个等级。质量警戒或不合格都可能会影响此次检测的准确性和敏感性。

【本页为报告签字盖章页，无报告正文】



