

致读者

TO WHOM MAY CONCERN

尊敬的先生/女士：

您好！感谢您的选择和信任！

解码医学（JIEMA OncoMed）是一家专注肿瘤全程管理的医药科技公司，成立于2011年，总部设于上海。公司一直秉承“以患者为中心”的核心价值观，致力于成为大数据引领的肿瘤精准医疗领域创新型领导者，通过对肿瘤基因组数据，临床诊疗数据、药物研发数据进行挖掘和运用，形成了诊断、数据系统和新药研发三位一体的独有业务模式，全方位为客户提供更加精准的医学决策，运用到精准医学的早期筛查、诊疗和新药开发中，对肿瘤患者、肿瘤高危人群、临床医生等群体提供更有价服务。

越来越多的研究证实，肿瘤是一种基因变异导致的疾病，且随着研究的不断深入，对其的治疗也从以往的经验医学和循证医学逐步发展为如今的精准治疗。精准医疗是以个体化医疗为基础、随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式。其本质是通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术，对于大样本人群与特定疾病类型进行生物标记物的分析与鉴定、验证与应用，从而精确寻找到疾病的原因和治疗的靶点，并对一种疾病不同状态和过程进行精确分类，最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗的目的，提高疾病诊治与预防的效益。

解码医学是肿瘤精准医疗的领导者，公司设定了科学严格的流程管理和质量控制标准，由资深的科学团队对肿瘤基因组进行生物信息分析和变异位点注释，再由具备资深药理学、肿瘤学等专业背景和丰富临床经验的医学团队分析患者变异可能获益的靶向药物。

我们公司推出的精准医疗系列产品是基于基因检测平台通过检测肿瘤相关基因，了解患者的肿瘤基因信息，为患者提供科学、详细的检测报告和有针对性的、个性化用药建议。随着现代医学的深入发展，新的治疗方式和药物不断涌现，肿瘤可防、可控、可治的梦想正逐步成为现实。选择精准的个体化治疗方案，治愈肿瘤已不再遥远。患者朋友，请您不要过分恐慌，乐观豁达的心态和坚定积极的信念是战胜恶疾的强大力量。请您在科学治疗的同时，严格按照医生的建议调整生活作息，适当运动，科学饮食。亲爱的朋友，在战胜肿瘤的道路上您是勇敢的战士，但您并不孤单，解码医学全体将竭诚为您科学护航，真诚地祝愿您早日康复！

全体员工致

目录

**[1 - 检测概览 1](#_Toc2066)**

目 录

[样本信息 2](#_Toc12667)

[结果小结 2](#_Toc19953)

**[2 - 靶向药物用药评估 3](#_Toc22256)**

[基因检测结果详情 4](#_Toc26494)

[靶向治疗提示 5](#_Toc7972)

[体细胞变异基因及位点解析 6](#_Toc14448)

[重要靶向药物小结 7](#_Toc30535)

**[3 - 其他信息及说明 15](#_Toc30783)**

[样本质控结果 16](#_Toc25551)

[检测方法 17](#_Toc8420)

[检测声明 17](#_Toc18631)

[报告审核 18](#_Toc22633)

**[4 - 附录 19](#_Toc26002)**

[基因列表 20](#_Toc21535)

[基因注释 21](#_Toc10186)

[参考资料 25](#_Toc27265)

****

1 **- 检测概览**

样本信息

**样本信息**

**结果小结**

| **基本信息** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | name | **性别** | sex | **年龄** | age |
| **送检医院** | receive | **送检日期** | hospital | | |
| **临床诊断** | diagnosis | **送检项目** | item | | |
| **样本编号** | id | **样本类型** | type | | |
| **用药史** | history | | | | |

结果小结

**结果小结**

**结果小结**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **靶向药治疗疗效评估** | | |
| **项目** | **检测结果及简易解读** | |
| **结果统计** | 检出**pathogenic**个Ⅰ类致病/Ⅱ类可能致病突变，unknown个Ⅲ类临床意义不明突变。 | |
| **主要突变** | mutation | |
| **用药提示** | 敏感/可能敏感药物： | sensedrug |
| 耐药/可能耐药药物： | resisdrug |

【说明】

* 基于证据的体细胞突变分类：根据AMP/ASCO/CAP指南分为4个等级（其中Ⅳ类无害变异不在报告中列出）：

-致病性等级（Ⅰ类）：Clinvar数据库或符合ACMG指南判读标准的致病性突变；

-可能致病性等级（Ⅱ类）：Clinvar数据库或符合ACMG指南判读标准的可能致病性突变；

-临床意义不明确等级（Ⅲ类）：Clinvar数据库或符合ACMG指南判读标准的临床意义不明突变；

* 药物敏感性证据分级：

-A级 A1级：NMPA、FDA或其他国家药监部门批准

A2级：专业临床指南（如CSCO诊疗指南、NCCN临床实践指南）推荐

-B级 经具有统计学效能的临床研究（如：拟用于注册申请的关键临床研究、基于该分子标志物入组的Ⅱ/Ⅲ期临床研究）证实、获得该领域专家共识（如IASLC检测手册）

-C级 C1级：多项小型临床研究支持

C2级：已作为当前临床研究的入组标准

C3级：其他癌种的A级证据（跨适应证用药）

-D级 D1级：疗效获益的临床病例报道支持

D2级：临床前证据支持

****

2 **- 靶向药物用药评估**

基因检测结果详情

**基因检测结果详情**

**基因检测结果详情**

| **基因** | **检测内容** | **检测结果（仅显示致病/可能致病变异）** |
| --- | --- | --- |
| ALK | 突变、重排 | 野生型/未检出 |
| AKT1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| BRAF | 突变（包括V600E） | 野生型/未检出 |
| BCL2L11（BIM） | 突变 | 野生型/未检出 |
| EGFR | 外显子18 | 野生型/未检出 |
| 外显子19 | 野生型/未检出 |
| 外显子20（包括T790M） | 野生型/未检出 |
| 外显子21 | 野生型/未检出 |
| 其它 | 野生型/未检出 |
| ERBB2(HER2) | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| KRAS | 突变（包括G12/G13） | 野生型/未检出 |
| MAP2K1(MEK1) | 突变 | 野生型/未检出 |
| MET | 外显子14跳跃突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| PIK3CA | 突变 | 野生型/未检出 |
| PTEN | 突变 | 野生型/未检出 |
| NTRK1 | 重排（融合基因） | 野生型/未检出 |
| NTRK2 | 重排（融合基因） | 野生型/未检出 |
| NTRK3 | 重排（融合基因） | 野生型/未检出 |
| NRAS | 突变 | 野生型/未检出 |
| RET | 重排（融合基因） | 野生型/未检出 |
| ROS1 | 重排（融合基因） | 野生型/未检出 |

【说明】

* 检测结果为野生型/未检出，提示本次检测未发现对应基因存在致病/可能致病变异。其他情况表明基因检出变异，见后续的靶向治疗提示和临床解读。

靶向治疗提示

**靶向治疗提示**

**基因检测结果及靶向治疗提示**

drugtable

·【说明】

基因变异所对应的靶向药物敏感性来源于FDA、NMPA、NCCN、ASCO相关指南及OncoKB等公共数据库，随着相关指南、数据库不断完善以及临床数据的更新，变异分级可能发生变化。

**体细胞变异结果**

* **具有明确临床意义的变异位点【Ⅰ类/Ⅱ类】**

pathogenictable

* **具有潜在临床意义的变异位点【Ⅲ类】**

unknowntable

【基于证据的体细胞突变分类】

* 基于证据的体细胞突变分类：根据AMP/ASCO/CAP指南分为4个等级（其中Ⅳ类无害变异不在报告中列出）：

- 致病性等级（Ⅰ类）：Clinvar数据库或符合ACMG指南判读标准的致病性突变；

- 可能致病性等级（Ⅱ类）：Clinvar数据库或符合ACMG指南判读标准的可能致病性突变；

- 临床意义不明确等级（Ⅲ类）：Clinvar数据库或符合ACMG指南判读标准的临床意义不明突变；

- 无害或可能无害等级（Ⅳ类）：Clinvar数据库收录（可能）不致病突变或（可能）良性位点。

体细胞变异基因及位点解析

**体细胞变异基因及位点解析**

-其他信息及说明**体细胞变异基因及位点解析**

重要靶向药物小结

**重要靶向药物小结**

-其他信息及说明**体细胞变异基因及位点解析**

| **药物名称** | **适应症** | **药物说明** |
| --- | --- | --- |
| Gefitinib  (IRESSA)  /  吉非替尼  (易瑞沙) | 非小细胞肺癌 | 吉非替尼（Gefitinib）是靶向表皮生长因子受体（EGFR）的小分子酪氨酸激酶抑制剂，通过阻断EGFR的激酶活性而抑制其磷酸化和下游信号传导，从而起到抑制肿瘤细胞的增殖的作用。  FDA批准吉非替尼用于具有EGFR19号外显子缺失和21号外显子突变（L858R）的非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。  NCCN指南（v.2.2018）推荐吉非替尼用于晚期、复发及转移的具有EGFR19号外显子缺失和21号外显子突变（L858R）的非鳞状非小细胞肺癌患者（不考虑患者活动状态评分，PS）的一线治疗；不推荐经克唑替尼治疗后复发的具有ALK及ROS1重排的肺癌患者使用吉非替尼作为后续治疗药物。 |
| Erlotinib  (Tarceva)  /  厄洛替尼  (特罗凯) | 非小细胞肺癌/胰腺癌 | 厄洛替尼（Erlotinib）是靶向表皮生长因子受体（EGFR）的小分子酪氨酸激酶抑制剂，通过阻断EGFR的激酶活性而抑制其磷酸化和下游信号传导，从而起到抑制肿瘤细胞的增殖的作用。  FDA批准厄洛替尼用于具有EGFR19号外显子缺失和21号外显子突变（L858R）的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗、维持治疗、二线治疗及后续治疗（既往接受至少一个化疗方案治疗后疾病仍然进展）；批准厄洛替尼联合吉西他滨用于局部晚期、无法手术或转移性胰腺癌的治疗；不推荐厄洛替尼用于与基于铂类药物的化疗方案的联合治疗。  NCCN指南（v.2.2018）推荐厄洛替尼用于晚期、复发及转移的具有EGFR19号外显子缺失和21号外显子突变（L858R）的非鳞状非小细胞肺癌患者（不考虑患者活动状态评分，PS）的一线治疗；不推荐经克唑替尼治疗后复发的具有ALK及ROS1重排的肺癌患者使用厄洛替尼作为后续治疗药物；不推荐厄洛替尼作为鳞状非小细胞肺癌患者的二线治疗药物。NCCN指南推荐厄洛替尼在某些情况下可用于医学上不可切除或复发的肾细胞癌患者的一线治疗；推荐厄洛替尼联合贝伐珠单抗用于晚期肾细胞癌患者的治疗。 |
| Icotinib  (Conmana)  /  埃克替尼  (凯美纳) | 非小细胞肺癌 | 埃克替尼（Icotinib）是一种高效特异性的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI），对野生型和突变型EGFR均有抑制作用。  NMPA已批准国产凯美纳作为单药用于EGFR基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。还可试用于既往接受过至少一个化疗方案治疗失败的局部晚期或转移性NSCLC的患者（既往化疗主要是指以铂类为基础的联合化疗）。 |
| Afatinib  (Gilotrif)  /  阿法替尼  (吉泰瑞) | 非小细胞肺癌 | 阿法替尼（Afatinib）是靶向表皮生长因子受体（EGFR）/人类表皮生长因子受体2（HER2）的小分子酪氨酸激酶的不可逆抑制剂，共价结合EGFR/HER2的激酶区域，不可逆的抑制酪氨酸激酶的自磷酸化，导致下游信号通路的下调，抑制肿瘤细胞的增殖和生长。  FDA批准阿法替尼用于无耐药性EGFR突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗；批准阿法替尼用于治疗铂类化疗后有进展的转移性鳞状NSCLC患者。  NCCN指南（v.2.2018）推荐阿法替尼用于FDA批准的一线治疗。此外，对于既往接受一线治疗后疾病仍然进展的肺小细胞癌患者，可考虑阿法替尼联合西妥昔单抗进行治疗。具有19外显子缺失及21号外显子突变（L858R）的肺癌患者对阿法替尼的药物应答反应较好。NCCN指南推荐阿法替尼用于曾接受过铂类药物化疗或病情持续进展的非鼻部头颈癌患者的后续治疗。 |
| Dacomitinib  (Vizimpro)  /  达可替尼  (NA) | 非小细胞肺癌 | Dacomitinib是人EGFR家族（EGFR/HER1，HER2和HER4）和某些EGFR激活突变（外显子19缺失或外显子21 L858R取代突变）的激酶活性的不可逆抑制剂。体外达可替尼还在临床相关浓度下抑制DDR1，EPHA6，LCK，DDR2和MNK1的活性。  FDA批准VIZIMPRO适用于表皮生长因子受体（EGFR）外显子19缺失或外显子21L858R突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。 |
| Osimertinib  (Tagrisso)  /  奥希替尼  泰瑞沙 | 非小细胞肺癌 | 奥希替尼（Osimertinib）是表皮生长因子受体（EGFR）的激酶抑制剂。在细胞实验和动物模型实验中，奥希替尼能够不可逆的抑制EGFR突变类型如T790M、L858R、19号外显子缺失。  FDA批准奥希替尼用于携带EGFRT790M突变且既往接受EGFRTKI治疗后疾病仍然进展或出现耐药的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者，批准用于EGFR外显子19缺失或外显子21L858R的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。  NCCN指南（v.2.2018）推荐奥希替尼作为具有EGFR T790M突变且既往接受EGFR酪氨酸激酶抑制剂的治疗后疾病仍然进展的转移性非小细胞肺癌患者的二线治疗或后续治疗；推荐具有EGFR T790M突变且出现脑部转移的非小细胞肺癌患者的治疗。 |
| Almonertinib  /  阿美替尼  (阿美乐) | 非小细胞肺癌 | 阿美替尼（Almonertinib）是由江苏豪森药业自主研发1类创新药，为全球第二个EGFR-TKI创新药，也是全球首个中位无进展生存期（mPFS）超过1年（二线使用）的三代EGFR-TKI，2020年3月31日，国家药品监督管理局批准1类创新药甲磺酸阿美替尼片（商品名：阿美乐）上市，用于既往经表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在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。 |
| Dabrafenib  (Tafinlar)  /  达拉非尼  (泰菲乐) | 黑色素瘤/非小细胞肺癌 | 达拉非尼（Dabrafenib）是BRAF V600E、BRAF V600K和BRAF V600D酶的一些突变型BRAF激酶的抑制剂，其体外IC50值分别为0.65、0.5和1.84nM。达拉非尼还抑制野生型BRAF和CRAF激酶，其IC50值分别为3.2和5.0nM，在较高浓度下抑制SIK1、NEK11和LIMK1等其他激酶。BRAF基因的一些突变，包括导致BRAFV600E的突变，可导致组成性激活的BRAF激酶，这些酶可刺激肿瘤细胞生长。在体内外，达拉非尼对多种BRAF V600突变阳性肿瘤细胞生长有抑制作用。  达拉非尼和曲美替尼（Trametinib）靶向RAS/RAF/MEK/ERK通路中的两种不同激酶。与单独使用两种药物相比，联合使用达拉非尼和曲美替尼对BRAF V600突变阳性肿瘤细胞株的体外生长抑制作用更强，对BRAF V600突变阳性肿瘤异种移植瘤的生长抑制作用更持久。  FDA批准用于治疗BRAF V600E突变的不能切除或转移性黑色素瘤；批准与曲美替尼共同使用，用于治疗携带BRAF V600E或V600K突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者；批准与曲美替尼共同使用，用于治疗BRAF V600E突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者；在无满意的局部区域治疗选择下，可用于局部晚期或转移性间变性甲状腺癌（ATC）BRAF V600E突变患者的治疗。另外，达拉非尼不适用于治疗野生型BRAF黑色素瘤、野生型BRAF NSCLC或野生型BRAF ATC。 |
| Trametinib  (Mekinist)  /  曲美替尼  (迈吉宁) | 黑色素瘤/非小细胞肺癌 | 曲美替尼（Trametinib）是丝裂原活化细胞外信号调节激酶1（MEK1）和MEK2激酶以及MEK1和MEK2激酶活性的可逆抑制剂。MEK蛋白是细胞外信号相关激酶（ERK）通路的上游调节因子，促进细胞增殖。BRAF V600E突变导致BRAF通路的本构激活，包括MEK1和MEK2。曲美替尼在体外和体内抑制各种BRAF V600突变阳性肿瘤的细胞生长。  曲美替尼和达拉非尼在RAS/RAF/MEK/ERK途径中靶向两种不同的激酶。与两种药物单独使用相比，曲美替尼和达拉非尼联合使用可更好地抑制BRAF V600突变阳性肿瘤细胞株的体外生长，延长对BRAF V600突变阳性肿瘤异种移植物肿瘤生长的抑制作用。  FDA批准曲美替尼与达拉非尼联合用于辅助治疗患有BRAF V600E或V600K突变的黑色素瘤患者，也批准这两种药物联用治疗患有BRAF V600E突变的非小细胞肺癌患者。 |
| Vemurafenib  (Zelboraf)  /  维莫非尼 | 黑色素瘤/埃尔德海姆-切斯特病 | 维莫非尼（Vemurafenib）是一种低分子量的口服抗突变型BRAF丝氨酸苏氨酸激酶抑制剂，包括BRAF V600E。在体外，维莫非尼也能抑制其他激酶，如CRAF、ARAF、野生型BRAF、SRMS、ACK1、MAP4K5和FGR。包括V600E在内的BRAF基因的一些突变导致构成性激活的BRAF蛋白，在缺乏正常增殖所需生长因子的情况下，这可能导致细胞增殖。维莫非尼在BRAF V600E突变的黑色素瘤细胞和动物模型中具有抗肿瘤作用。  FDA批准维莫非尼用于治疗埃尔德海姆-切斯特病；用于治疗BRAF V600E突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者。 |
| Brigatinib  /  布加替尼 | 非小细胞肺癌 | 布加替尼（Brigatinib）是一种酪氨酸激酶抑制剂，在体外对多种激酶（包括ALK、ROS1、胰岛素样生长因子-1受体（IGF-1R）、FLT-3、EGFR缺失和点突变）具有临床可达到的活性。布加替尼在体内外实验中抑制ALK的自磷酸化和ALK介导的下游信号蛋白STAT3、AKT、ERK1/2和S6的磷酸化。布加替尼还抑制了表达EML4-ALK和NPM-ALK融合蛋白的细胞系的体外增殖，并显示了对小鼠EML4-ALK阳性NSCLC异种移植生长的剂量依赖性抑制。  在临床可达到的浓度（≤500nm）下，布加替尼抑制表达EML4-ALK的细胞和17种与抗ALK抑制剂相关的突变形式的体外活性，包括克唑替尼，以及EGFR-Del（E746-A750）、ROS1-L2026M、FLT3-F691L。布加替尼对4种EML4-ALK突变体具有体内抗肿瘤活性，包括在克唑替尼治疗时进展患者的NSCLC肿瘤中鉴定到的G1202R和L1196M突变。布加替尼还降低了ALK驱动的肿瘤细胞系植入小鼠颅内后的肿瘤负担，且延长了生存期。  FDA批准布加替尼治疗克唑替尼已进展或不耐受的ALK阳性转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。 |
| Ceritinib  (Zykadia)  /  塞瑞替尼  (赞可达) | 非小细胞肺癌 | 塞瑞替尼（Ceritinib）是一种激酶抑制剂。在临床相关浓度的生化或细胞试验中发现的塞瑞替尼抑制的靶点包括ALK、胰岛素样生长因子1受体（IGF-1R）、胰岛素受体（InsR）和ROS1。其中，塞瑞替尼对ALK的活性最高。在体外和体内试验中，塞瑞替尼抑制ALK的自磷酸化、ALK介导的下游信号蛋白STAT3的磷酸化、以及ALK依赖的癌细胞的增殖。  塞瑞替尼抑制表达EML4-ALK和NPM-ALK融合蛋白的细胞株的体外增殖，并表现出对小鼠和大鼠EML4-ALK阳性NSCLC异种移植物生长的剂量依赖性抑制。在携带EML4-ALK阳性NSCLC异种移植物的对克唑替尼具有明显的耐药性的小鼠中，在临床相关浓度范围内，塞瑞替尼表现出剂量依赖性的抗肿瘤活性。  FDA批准塞瑞替尼用于治疗间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。 |
| Alectinib  (Alecensa)  /  阿来替尼  (安圣莎) | 非小细胞肺癌 | 阿来替尼（Alectinib）是一种针对ALK和RET的酪氨酸激酶抑制剂。在非临床研究中，阿来替尼抑制ALK磷酸化和ALK介导的下游信号蛋白STAT3和AKT的激活，并降低含有ALK融合、扩增或激活突变的多个细胞系中肿瘤细胞的存活率。阿来替尼的主要活性代谢产物M4在体外的效力和活性相似。  阿来替尼和M4在体内和体外对ALK酶的多种突变形式都有活性，包括在有克唑替尼治疗进展的非小细胞肺癌（NSCLC）中发现的一些突变。  在移植有ALK融合瘤的小鼠模型中，给药阿来替尼可导致抗肿瘤活性和延长生存期，包括在植入ALK驱动肿瘤细胞系的小鼠模型中。  2015年，FDA批准阿来替尼用于间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。 |
| Crizotinib  (Xalkori)  /  克唑替尼  (赛可瑞) | 非小细胞肺癌 | 克唑替尼（Crizotinib）是一种受体酪氨酸激酶抑制剂，包括ALK、肝细胞生长因子受体（HGFR、c-Met）、ROS1（c-ros）和Recepteurd'OrigineNantais（RON）。易位会影响ALK基因，导致致癌融合蛋白的表达。在表达这些蛋白的肿瘤中，ALK融合蛋白的形成导致基因表达和信号的激活和失调，从而促进细胞增殖和存活。在使用肿瘤细胞系进行的细胞检测中，克唑替尼显示出浓度依赖性抑制ALK、ROS1和c-Met磷酸化，并在携带表达棘皮类微管相关蛋白样4(EML4)-或核蛋白(NPM)-ALK融合蛋白或c-Met的肿瘤异种移植物的小鼠中显示出抗肿瘤活性。  FDA批准克唑替尼用于治疗间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性或ROS1阳性的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。 |
| Lorlatinib  (Lorbrena)  /  劳拉替尼 | 非小细胞肺癌 | 劳拉替尼（Lorlatinib）是一种对ALK和ROS1以及TYK1、FER、FPS、TRKA、TRKB、TRKC、FAK、FAK2和ACK具有体外活性的激酶抑制剂。劳拉替尼对ALK酶的多种突变形式表现出体外活性，包括在克唑替尼（Crizotinib）和其他ALK抑制剂疾病进展时在肿瘤中检测到的一些突变。  在皮下植入含有ALK变体1或ALK突变的EML4融合的肿瘤的小鼠中，包括在ALK抑制剂的疾病进展时在肿瘤中检测到的G1202R和I1171T突变，使用劳拉替尼可产生抗肿瘤活性。体内植入EML4-ALK驱动的肿瘤细胞系小鼠中，劳拉替尼也显示出抗肿瘤活性和延长生存期的作用。劳拉替尼在体内模型的整体抗肿瘤活性是剂量依赖性的，并与抑制ALK磷酸化相关。  2018年11月2日，FDA加快批准了劳拉替尼（LORBRENA，Pfizer，Inc.）用于疾病进展持续的间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。该疾病需已进展为：克唑替尼和至少另一种ALK抑制剂治疗转移性疾病；或阿来替尼作为第一种ALK抑制剂治疗转移性疾病；或塞瑞替尼作为第一种ALK抑制剂治疗转移性疾病。 |
| Mobocertinib  (TAK-788)/ | 非小细胞肺癌 | Mobocertinib（TAK-788）是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI），旨在选择性靶向EGFR和人EGFR2（HER2）第20号外显子插入突变。  美国食品和药物管理局（FDA）已授予mobocertinib（TAK-788）突破性药物资格（BTD），用于治疗接受含铂化疗期间或之后病情进展、携带表皮生长因子受体（EGFR）第20号外显子插入突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。 |
| JNJ-372  (JNJ-61186372) | 非小细胞肺癌 | JNJ-372（JNJ-61186372）是美国强生公司与丹麦Genmab公司合作，基于DuoBody平台研发的靶向EGFR以及cMet的人源化双特异性抗体。JNJ-372能够同时抑制EGFR以及cMet的磷酸化，以及下游信号的激活，并且有较强的ADCC（抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用）。  2020年3月，JNJ-61186372（JNJ-372）获FDA突破性疗法认定，用于治疗接受含铂化疗后病情进展、EGFR第20号外显子有插入突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。 |
| Vandetanib  (Caprelsa)  /  凡德他尼 | 甲状腺髓样癌/非小细胞肺癌 | 凡德他尼（Vandetanib）是酪氨酸激酶抑制剂。体外研究表明，凡德他尼抑制酪氨酸激酶的活性，包括表皮生长因子受体（EGFR）家族成员、转染过程中重排的血管内皮细胞生长因子（VEGF）受体（RET）、蛋白酪氨酸激酶6（BRK）、TIE2、EPH受体激酶家族成员和酪氨酸激酶Src家族成员。在血管生成的体外模型中，凡德他尼抑制内皮细胞的迁移、增殖、存活和新血管的形成。凡德他尼在体外抑制EGFR依赖的细胞存活。此外，凡德他尼还能抑制肿瘤细胞和内皮细胞中表皮生长因子（EGF）刺激的受体酪氨酸激酶磷酸化，抑制内皮细胞中VEGF刺激的酪氨酸激酶磷酸化。在体内，凡德他尼可降低肿瘤细胞诱导的血管生成、肿瘤血管通透性，抑制肿瘤的生长和转移。目前没有证据表明RET突变与凡德他尼的疗效之间存在关系。  FDA批准用于治疗不可切除、局部进展或转移性疾病患者的症状性或进行性髓样甲状腺癌。 |
| Capmatinib  (TABRECTA)  /  卡马替尼 | 非小细胞肺癌 | 卡马替尼（Capmatinib）是一种激酶抑制剂，其作用靶点是MET，包括由第14外显子跳跃产生的突变体。MET外显子14的跳过导致一个缺少调控结构域的蛋白质，该结构域减少了其负调控，导致下游MET信号增加。Capmatinib在临床可达到的浓度下抑制了由缺乏外显子14的突变型MET变体驱动的癌细胞生长，并在从人肺癌衍生的小鼠肿瘤异种移植模型中证明了抗肿瘤活性，该突变导致MET外显子14跳跃或MET扩增。Capmatinib抑制肝细胞生长因子结合或MET扩增引起的MET磷酸化，抑制MET介导的下游信号蛋白磷酸化及MET依赖癌细胞的增殖和存活。  2020年，FDA批准用于治疗转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的成年患者，这些患者的肿瘤发生突变，导致间充质-上皮转化(MET)外显子14跳跃。 |
| Sorafenib  (Nexavar)  /  索拉非尼  (多吉美) | 胃癌/非小细胞肺癌/结直肠癌/肝细胞癌 | 索拉非尼（Sorafenib）是一种激酶抑制剂，可在体外抑制肿瘤细胞增殖。索拉非尼可抑制多种细胞内（c-CRAF、BRAF和突变BRAF）和细胞表面（KIT、FLT-3、RET、RET/PTC、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3和PDGFR-ß）激酶。其中一些激酶被认为与肿瘤细胞信号传导、血管生成和凋亡有关。索拉非尼对免疫低下小鼠肝癌、肾细胞癌和人肿瘤移植瘤的生长有抑制作用。索拉非尼治疗后，肝癌和肾癌模型的肿瘤血管生成减少，肝癌、肾癌和DTC模型的肿瘤细胞凋亡增加。  FDA批准索拉非尼治疗晚期肾癌和不能切除的肝细胞癌，以及某些进展性、复发性或转移性且对放射性碘治疗无效的甲状腺癌患者。 |
| Entrectinib  (Rozlytrek)  /  恩曲替尼 | 非小细胞肺癌/实体瘤 | 恩曲替尼（Entrectinib）是肌球蛋白受体酪氨酸激酶（TRK）TRKA、TRKB和TRKC（分别由神经营养性酪氨酸受体激酶基因NTRK1、NTRK2和NTRK3编码）、原癌基因酪氨酸蛋白激酶ROS1（ROS1）和间变性淋巴瘤激酶（ALK）的抑制剂，包含TRK、ROS1或ALK激酶结构域的融合蛋白可以通过下游信号通路的过度激活来驱动肿瘤发生潜能，从而导致无限制的细胞增殖,在体外和体内试验中，恩曲替尼均抑制来自NTRK、ROS1和ALK融合基因的多种肿瘤类型的癌细胞株。  FDA批准恩曲替尼（ROZLYTREK，GenentechInc.）用于12岁及12岁以上患有神经营养性酪氨酸受体激酶（NTRK）基因融合但无已知获得性耐药突变的实体瘤成人和儿童患者，之后，FDA批准恩曲替尼用于治疗患有转移性非小细胞肺癌（NSCLC）且其肿瘤呈ROS1阳性的成年患者。 |
| Selpercatinib  (Retevmo) | 非小细胞肺癌/甲状腺髓样癌 | Selpercatinib（LOXO-292）是一种强效、口服、高度选择性转染期间重排（RET）激酶抑制剂，用于治疗RET异常的癌症患者。RET基因是一个在转染过程中发生重排的原癌基因，并因此而得名，该基因编码一种细胞膜受体酪氨酸激酶，其异常是多种类型肿瘤的罕见驱动因素。  FDA批准了Retevmo(selpercatinib 40毫克、80毫克胶囊)，该药物是首个被批准专门用于治疗转染重排基因(RET)融合阳性的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的成年患者，和需要系统性治疗的携带RET突变的晚期或转移性甲状腺髓样癌成人和12岁及以上的儿童患者，以及需要系统性治疗和放射性碘治疗(如适用)难治的RET融合阳性的晚期或转移性甲状腺癌成人和12岁及以上的儿童患者。 |

****

3 **- 其他信息及说明**

样本质控结果

**样本质控结果**

| **质控内容** | **质控参数** | **检测值** | **质控标准**  **（组织/血液）** |
| --- | --- | --- | --- |
| **病理评估** | 恶性肿瘤细胞占比(%) | tumorcell | >10%/不适用 |
| **DNA质量评估** | DNA总量(ng) | DNA | ≥100/≥30 |
| DNA片段降解程度 | 无明显降解 | 无明显降解 |
| 预文库总量(ng) | library | ≥500 |
| **测序质量评估** | 平均测序深度 | depth | ≥1000/≥5000 |
| 文库多样性 | libcomplex | ≥10% |
| 插入片段长度（bp） | insertsize | ≤180 |
| 覆盖均一性 | coverage | ≥90% |
| 序列回帖比率 | mapping | ≥95% |
| 碱基质量Q30占比 | Q30 | ≥80% |
| 配对样本纯合子一致性 | 不适用 | 不适用 |
| **总体质量评估** | **合格** | | |

【参数说明】

-恶性肿瘤细胞占比：HE染色评估样本中恶性肿瘤占比；如样本不满足评估条件，则跳过此项。血液样本不适用。

-DNA总量：送检样本提取的DNA总量（区分组织/血液），单位为ng。

-DNA片段降解程度：评估送检样本提取的DNA质量。降解程度越低，表明DNA抽提的效果越好。

-预文库总量：文库构建后，原始核算加接头纯化后得到的基因序列的中间产物的总量，单位为ng。

-平均测序深度：测序得到的目标区域碱基数与目标区域基因组大小的比值（区分组织/血液）。

-文库多样性：唯一回帖的序列数与测序总序列数的比值。

-插入片段长度：文库构建后，测序接头中插入的DNA片段长度，单位为bp。

-覆盖均一性：各位点的实际测序深度偏离平均深度的程度。一般用0.1X测序深度的覆盖比例表示。

-序列回帖比率：成功比对到参考基因组的序列比例。

-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。

-配对样本纯合子一致性：肿瘤和对照样本的纯合子一致性。

-总体质量评估：结合以上评估参数进行综合评估，总体质量从高到低分为合格、警示、不合格共3个等级。

检测方法

**检测方法**

**检测方法**

本次检测采用目标区域捕获+高通量测序结合免疫组织化学法（IHC）的多维度检测技术对样本进行检测。本次检测可以覆盖目标基因捕获区域的单核苷酸变异、短片段插入或缺失变异、基因拷贝数变异以及探针覆盖范围内的基因重排。

目标区域捕获+高通量测序：NGS又称大规模平行测序（MPS），包含多种可以一次性产生大量数字化基因序列的测序技术，是继Sanger测序的革命性进步，采用平行测序的理念，能够同时对上百万甚至数十亿个DNA分子进行测序，实现了大规模、高通量测序的目标。不同厂家的产品测序原理不同，主要分为边合成边测序（Sequencingbysynthesis，SBS）、基于“DNA簇”和“可逆性末端终结（ReversibleTerminator）大规模平行测序、4色荧光标记寡核苷酸的连续连接反应测序和半导体芯片测序。

免疫组织化学法（IHC）：免疫组化（Immunohistochemistry，IHC）分析利用抗体和抗原之间的结合的高度特异性，借助于组织化学的方法将抗原抗体结合的部位和强度显示出来，以其达到对组织或细胞中的相应抗原进行定性、定位或定量的研究。IHC作为筛查工具优于FISH，具有经济快捷的优点，尤其适用于大量样本的检测分析。影响IHC结果的因素主要包括抗体的选择、检测前组织的固定，观察者解释方面的差别等。

检测声明

**检测声明**

-附录**检测声明**

**1.报告阅读**

本报告主要检测肿瘤治疗相关基因的变异情况。报告给出的变异信息（和无变异信息）可为临床医生对受检者的治疗提供参考，受检者请在临床医生的指导下阅读本报告。

**2.基因变异和药物说明**

一个生物标志物变异的发现并不意味着必定会对某一药物或疗法有效，同样没有检测到生物标志物也不代表一定会对任何药物或疗法都无效。本报告中任何一个标志变异和潜在有效或无效药物均不按照先后顺序排名。潜在临床受益或无效药物的证据来源或等级不做评估。

**3.治疗方案由医生决策**

本报告提及到的药物可能对某一特定患者并不适应。任何一个或所有潜在有效药物的选取或无效药物的弃选都由医生慎重决定。临床医生在给出推荐治疗方案时，需要综合考虑本检测报告细信息和患者其他相关信息。

**4.次生危害不予赔偿**

在检测过程中及知晓检测结果后，因自身心理或生理因素可能引起受检者出现不同程度的精神压力和负担，由此产生的次生危害，检测机构不承担任何责任。

**5.信息保密**

检验所将妥善保存与受检者个人身份有关的资料，并且保证不会泄露给第三方机构。

**6.其他**

患者的治疗决策必须基于医生的医学判断，并遵照医院给出的护理标准。医生的决策不能仅依赖于某一单个监测，如此次检测和本报告中给出的信息。本报告不是临床诊断报告，不具备医嘱性质，供医生参考治疗方案由医生决策。

报告审核

**报告审核**

-附录**检测声明**

白板

描述已自动生成

|  |  |
| --- | --- |
| 检测人： | 复核人： |
| 报告日期：date | 检测机构：上海解码医学检验所（章） |

****

4 **- 附录**

基因列表

**基因列表**

**·本项目基因列表设计的主要依据本癌种和实体瘤靶向用药的相关指南、临床共识和实验室研究结果。**

**·靶向药相关基因**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| AKT1 | ALK | BCL2L11(BIM) | BRAF |
| EGFR | ERBB2 | KRAS | MAP2K1(MEK1) |
| MET | NRAS | NTRK1 | NTRK2 |
| NTRK3 | RET | ROS1 | PTEN |
| PIK3CA | - | - | - |

基因注释

**基因注释**

|  |  |
| --- | --- |
| **基因名** | **注释** |
| AKT1 | AKT1也称为蛋白激酶Bα或PKBα，是称为AKT激酶的3个紧密相关的AGC丝氨酸/苏氨酸激酶（AKT1/2/3或PKBα/β/y）的成员。由AKT1原癌基因编码，该激酶被普遍表达，并且包含重要功能的N-末端PH结构域、中心丝氨酸/苏氨酸催化结构域和小C末端调节结构域。通过PH结构域膜募集到磷脂PI（3,4,5）P3来引发AKT1活化，导致AKT1的构象变化，其暴露两个关键氨基酸残基T308和S473用于磷酸化。T308的单磷酸化导致一些AKT底物的磷酸化;然而，完全AKT1激活仅在两种磷酸化事件之后才能实现。活化的AKT1可以磷酸化超过50种底物，包括MDM2，GSK3，P27，P21，CASP9，BAD，FKHR，IKK和MTOR基因。通过蛋白磷酸酶2A（PP2A）的作用实现AKT1的失活。AKT信号传导涉及几种通常在癌症中失调的过程，包括存活，增殖，血管生成，迁移，代谢和葡萄糖体内平衡。AKT1的主要功能之一是通过抑制mTOR的TSC1/2介导的抑制来促进mTOR信号传导。MTOR信号可以控制蛋白质合成，细胞增殖和细胞存活。AKT1通常在多种人类实体瘤和血液恶性肿瘤中被超激活，并成为治疗干预的目标。然而，由于AKT1信号传导影响许多重要的下游途径，例如葡萄糖代谢，治疗上靶向AKT1可能是一个挑战。 |
| ALK | ALK，即人类间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase，ALK)，于1994年首先发现于间变性大细胞淋巴瘤AMS3细胞株中，是由1620个氨基酸组成的跨膜蛋白，属于胰岛素受体家族。EML4是人类棘皮动物微管相关蛋白样4，属于棘皮动物微管相关蛋白样蛋白家族，由N末端碱基区、疏水的棘皮动物微管相关蛋白区及WD重复区三部分构成。EML4-ALK融合基因定位于2号染色体的短臂上(2p21和2p23)，其5’端为EML4的片段，3’端为ALK的片段，由倒置后的EML4基因片段与残余的ALK片段连接。该融合基因拥有EML4基因中的BASIC区域，疏水的棘皮动物微管相关蛋白区及部分WD重复区和ALK基因中的激酶功能区。EML4-ALK的信号转导通路为PI3-K/AKT、STAT3/5、Ras-MEK和PLC-γ/PIP2等，这些通路与细胞存活、增殖和迁移密切相关。 |
| BRAF | BRAF基因是1988年由Ikawa等首先在人类尤因肉瘤中发现并克隆确认的一种能转染NIH3T3细胞且有活性的DNA序列。BRAF基因与ARAF、CRAF基因同属RAF家族，命名为鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1，位于人染色体7q34，长约190kb，编码783个氨基酸的蛋白，相对分子质量为84436，有CR1、CR2和CR3三个保守区。BRAF是RAS-RAF-MEK-ERK信号转导通路重要的转导因子，具有功能的编码区由2510对碱基组成，主要通过有丝蛋白激酶通路中的丝氨酸苏氨酸蛋白激酶来发挥作用，该酶将细胞表面的受体和RAS蛋白通过MEK和ERK与核内的转录因子相连接，启动多种因子参与调控细胞内多种生物学事件，如细胞生长、分化和凋亡。研究表明，在多种人类恶性肿瘤中，如恶性黑色素瘤、结直肠癌、肺癌、甲状腺癌、肝癌及胰腺癌，均存在不同比例的BRAF突变。 |
| EGFR | 表皮生长因子受体（EGFR，也称为HER1/ERBB1）是受体酪氨酸家族I成员，由三部分组成：含有配体结合位点的细胞外域、单次跨膜的疏水α螺旋区、含有酪氨酸蛋白激酶(RTK)活性的细胞内结构域。EGFR属于ErbB细胞膜受体家族，该家族还包括：ERBB2、ERBB3以及ERBB4。至少有6种EGFR配体：EGF、TGF-a、HB-EGF、双调蛋白、β细胞调节素和表皮调节素。与胞外配体结合激活EGFR后，EGFR能够通过多种信号通路进行胞内信号传导，这些信号通路包括RAS/RAF/MAPK，PI3K/AKT/mTOR以及STAT3。这些信号通路的激活能够促进细胞的增殖、迁移、分化，并能减少细胞死亡。 |
| ERBB2 | 原癌基因HER2位于染色体17q21，习惯上称为HER2/neu基因或c-erbB-2基因。编码分子量185kD的跨膜蛋白，因此被称为p185 HER2，是具有跨膜酪氨酸激酶活性的生长因子受体。HER2受体介导的信号通路是一个复杂的网络系统，包括输入细胞层（配体或生长因子）、信息加工层（受体，SH2蛋白，转录因子）和输出层（细胞生长，分化和转移）。配体介导受体的二聚体是关键，使该信号系统能够传递多种生物信息，而缺乏特异性配体的HER2在整个信号网络中起调节作用。信号转导涉及的主要通路包括：RAS、RAF-MEK-MAPK、PBK、AKT激酶、cAMP(蛋白激酶A)、磷脂酶C和SRC等。HER2通过这些信号转导通路使细胞增殖周期变短，恶性表现增强和抗凋亡。 |
| KRAS | 哺乳动物基因组中普遍存在三种RAS癌基因家族成员：H-RAS、K-RAS、N-RAS，这三种基因编码的蛋白质大约有90%的氨基酸同源序列，分子量均为21kDa，故称为RAS p21蛋白，其在功能上与G蛋白相似，可与二磷酸尿苷（GDP）结合为非活性状态，与三磷酸尿苷（GTP）结合为活性状态，RAS p21蛋白自身具有弱GTPase活性，位于细胞膜内侧参与跨膜信号传递作用。KRAS基因是RAS基因家族中三种癌基因的一种，位于12号染色体上，含有4个编码外显子和1个5’端非编码外显子，共同编码含189个氨基酸的RAS蛋白。KRAS是表皮生长因子受体功能信号的下游分子，属膜结合型GTP/GDP结合蛋白，通过GTP和GDP的相互转化作用有节制的调节KRAS基因对信号系统的开启和关闭，传递细胞生长分化信号。 |
| MAP2K1 | MAP2K1是通过ERK1和ERK2的激活而参与ERK途径的双重特异性激酶。已经在许多癌症中观察到MAP2K1激活突变，包括卵巢癌，黑素瘤和肺癌。这些活化突变通常存在于N末端负调节区或N末端的ATP结合区。在这些情况下，MEK基因的抑制剂已显示出抑制肿瘤生长。 |
| MET | MET编码原癌基因酪氨酸激酶c-MET，是肝细胞生长因子（HGF）的受体。c-MET主要在上皮细胞中表达，其配体HGF被周围间充质细胞表达和释放。在正常生理条件下，HGF与c-MET的结合导致激活多种信号通路，包括RAS/RAF/MAPK，PI3K/AKT/MTOR，SRC/FAK和JUN，导致细胞周期进程，细胞增殖，细胞运动和迁移，细胞存活，细胞转化，在组织稳态控制中都很重要。在癌症中MET突变或扩增使得c-MET的组成型激活，从而促进不受控制的细胞增殖和肿瘤转移。 |
| NRAS | RAS超家族包含超过150种具有GTP酶活性的小单体蛋白，其基于相似的序列和功能进一步分类为亚家族。在RAS亚科内有四个关键成员：K-Ras4a，K-Ras4b，N-Ras和H-Ras。这些蛋白质高度同源，并在所有细胞谱系和器官中检测到表达；然而，它们并不完全是多余的。某些成年组织优先表达特异性同种型，并且独特的翻译和修饰将它们分布到不同的亚细胞定位，从而激活特异性信号级反应，促进增殖，细胞运动，存活，血管生成，代谢和逃避抗肿瘤免疫应答。RAS蛋白在与GTP结合时具有活性，并且通过鸟嘌呤核苷酸交换因子（GEFs）进行GDP对GTP的交换。GEFs通过加速RAS介导的GTP水解的GTP酶激活蛋白（GAP）平衡，从而使RAS蛋白失活。RAS是人类癌症中最常见的致癌基因，通常发现RAS编码基因NRAS，KRAS和HRAS中的突变常常损害RAS介导的GTP-水解。这导致RAS的组成型激活。致癌RAS的恶性转化活性也依赖于脱甲基化，一种类型的脂质翻译后修饰。尽管在RAS家族蛋白质中存在高同源性，但不同的RAS同种型在特定类型的癌症中优先突变。NRAS基因与皮肤，造血和淋巴组织的癌症有关。 |
| NTRK1 | NTRK1基因编码原肌球蛋白受体激酶A（TrkA），是Trk受体酪氨酸激酶家族的成员。NTRK1由位于染色体1q21-22上的17个外显子编码，并且可以被转录以产生三个不同的剪接变体，即TrkAI，TrkAII和TrkAIII。TrkAI和TrkAII剪接变体具有高度的相似性，并且仅在TrkAII中位置1296处插入18个核苷酸才有所不同。在生物学上，TrkAI被认为是神经母细胞瘤中的肿瘤抑制因子，而TrkAII的特征在于增强与神经营养因子的结合亲和力。通过缺失NTRK1的外显子6、7和9产生TrkAIII变体，导致细胞外免疫球蛋白C1结构域的省略。因此，从产生的TrkAIII蛋白中缺失了几个N-糖基化位点，其限制了其对胞内膜隔室的表达，并诱导PI3K/AKT/NF-κB信号传导的组成型激活。重要的是要注意，TrkAIII剪接变体被认为是神经母细胞瘤中的致癌基因，并促进遗传不稳定性。TrkA在神经，内分泌和免疫系统的细胞上表达，其中它响应配体结合控制细胞增殖，分化，凋亡和细胞存活。尽管神经营养因子3（NT-3）和4（NT-4）也可以激活TrkA，但是它最常被神经生长因子（NGF）激活。受体同二聚化后，下游信号级联，最常见的RAS/MAPK，PI3K/AKT和PLCγ/PKC通路被激活。相反，在不存在配体的情况下，TrkA可通过抑制PI3K/AKT信号启动促凋亡信号级联，导致BAD的去抑制，并激活JNK介导的促凋亡转录调节因子，如BIM和PUMA。NTRK1重排发生在12%的乳头状甲状腺癌中，3.3%的肺癌和近1%的多形性恶性胶质瘤中。目前在胆道癌中也发现了RABGAP1L-NTRK1融合。在结直肠癌和甲状腺癌中，融合的伴侣基因包括TPM3，TFG和TPR，而肺癌中检测到MPRIP和CD74。NTRK1基因融合了完整的TRKA激酶结构域，导致了TRKA激酶活性组成性激活。 |
| PIK3CA | PIK3CA基因编码磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）的p110α催化亚基，PI3K是由受体酪氨酸激酶和人表皮生长受体2（HER2/ERBB2）驱动的信号转到途径中的整合信号分子。PI3K的活性形式由调节性p85亚单位和催化性p110亚单位组成。激活的PI3K将PIP2转化为PIP3，引发AKT（蛋白激酶B）的磷酸化和雷帕霉素（mTOR）激酶的激活。PI3K/AKT/mTOR信号通路通过调节各种细胞功能（包括细胞增殖，存活，代谢和细胞骨架重组）来促进肿瘤发生。 |
| PTEN | PTEN基因（第10号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因），定位于人染色体10q23.3，是目前发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因，含9个外显子和8个内含子，全长200kb，mRNA全长5.5kb，分子量47KD，由1209个核苷酸所组成的开放阅读框。cDNA序列编码着含403个氨基酸的蛋白质。氨基端磷酸酶结构区、脂质结合的C2结构区和由约50个氨基酸组成的羧基端结构区共同组成与抗肿瘤作用相关的PTEN蛋白结构，其中发挥主要抑癌作用的功能区是具有丝氨酸/苏氨酸，络氨酸双特异性磷酸酶活性的氨基端磷酸酶结构区。 |
| RET | RET（RearrangedDuringTransfection）基因编码跨膜受体酪氨酸激酶，优先在神经嵴衍生和泌尿生殖细胞上表达。RET转录物的选择性剪接产生三个C末端含有51,43和9个氨基酸的亚型，分别被称为RET51，RET43和RET9。RET结合胶质细胞系衍生的神经营养因子（GDNF）家族（GDNF，NRTN，ARTN和PSPN）的生长因子；然而，RET不能独立地结合GDNF家族配体（GFLF）。它必须将GFLs绑定到四种GDNF家族受体-a（GFRa）蛋白之一。该复合物诱导RET同源二聚，反式磷酸化和其酪氨酸激酶活性的活化。这些磷酸化残基用作激活Ras/MAPK，PI3K/AKT，JNK，p38和PLCg信号级联的多种衔接子和效应蛋白的对接位点。RET的致癌活化突变可以以不依赖配体的方式扩增这些信号级联，并激活替代信号级联，例如STAT3和STAT1，以促进肿瘤发生。除了形成同二聚体之外，已经发现RET在MET扩增的肺癌细胞中与MET复合，并且通过IL-6R与ERa间的交互在ER+乳腺癌中调控肿瘤的生长和转移。 |
| ROS1 | c-ROS原癌基因1（ROS1）基因是禽类肉瘤病毒UR2转化基因v-ros的人类同源物，并编码胰岛素受体亚家族的受体酪氨酸激酶（RTK）。ROS1是在肺组织中高度表达的孤儿受体酪氨酸激酶，其正常生理配体是未知的。然而，ROS1与间变性淋巴瘤激酶（ALK）进化相关，其信号传导促进PLCγ，MAPK和PI3K信号传导，并可影响细胞增殖和细胞与细胞的相互作用。ROS1的1861个N-末端密码子构成非常大的细胞外结构域，而ROS1的C-末端结构域的464个残基构成细胞质结构域。ROS1已经被最好地表征为非小细胞肺癌（NSCLC）和胆管癌的致癌基因，其中ROS1的细胞质激酶结构域与其他N末端伴侣基因融合。虽然已经显示许多下游信号蛋白与ROS1相互作用，细胞骨架蛋白的磷酸化和PI3K通路的活化是ROS1基因融合转化能力的主要表现。 |

参考资料

**参考资料**

**·部分药品说明书**

ado-trastuzumabemtansine\_Revised:04/2016alectinib\_Revised:12/2015

crizotinib\_Revised:04/2016dinutuximab\_Revised:03/2015

gefitinib\_Revised:07/2015imatinib\_Revised:01/2015

lumacaftor\_Revised:05/2016osimertinib\_Revised:11/2015

rucaparib\_Revised:12/2016trametinib\_Revised:11/2015

vemurafenib\_Revised:06/2016afatinib\_Revised:04/2016

cobimetinib\_Revised:11/2015dabrafenib\_Revised:06/2016

erlotinib\_Revised:06/2016ibrutinib\_Revised:06/2016

lapatinib\_Revised:02/2015olaparib\_Revised:12/2014

pertuzumab\_Revised:03/2016ruxolitinib\_Revised:03/2016

rastuzumab\_Revised:03/2016

**·NCCN指南**

NCCNGuideline:AcuteLymphoblasticLeukemia(2020.V1)

NCCNGuideline:AnalCarcinoma（2020.V1）

NCCNGuideline:CutaneousMelanoma（2020.V1）

NCCNGuideline:AcuteMyeloidLeukemia（2020.V3）

NCCNGuideline:AIDS-RelatedKaposiSarcoma（2020.V1）

NCCNGuideline:B-cellLymphomas（Version1.2020）

NCCNGuideline:BladderCancer(2020.V3)

NCCNGuideline:BreastCancer(2020.V3)

NCCNGuideline:CentralNervousSystemCancers（2020.V1）

NCCNGuideline:coloncancer（2020.V2）

NCCNGuideline:cervicalcancer（2020.V1）

NCCNGuideline:HeadandNeckCancers（2020.V1）

NCCNGuideline:HodgkinLymphoma（2020.V1）

NCCNGuideline:ChronicMyeloidLeukemia(2020.V3)

NCCNGuideline:DermatofibrosarcomaProtuberans（2020.V1）

NCCNGuideline:MalignantPleuralMesothelioma（2020.V1）

NCCNGuideline:MerkelCellCarcinoma（2020.V1）

NCCNGuideline:MultipleMyeloma(2020.V1)

NCCNGuideline:Non-SmallCellLungCancer（2020.V3）

NCCNGuideline:OccultPrimary（2020.V2）

NCCNGuideline:OlderAdultOncology（2020.V1）

NCCNGuideline:PancreaticAdenocarcinoma（2020.V1）

NCCNGuideline:penilecancer（2020.V1）

NCCNGuideline:PrimaryCutaneousLymphomas（2020.V1）

NCCNGuideline:RectalCancer(2020.V2)

NCCNGuideline:SmallCellLungCancer（2020.V3）

NCCNGuideline:SquamousCellSkinCancers（2020.V1）

NCCNGuideline:SystemicLightChainAmyloidosis（2020.V1）

NCCNGuideline:T-CellLymphomas（2020.V1）

NCCNGuideline:TesticularCancer（2020.V2）

NCCNGuideline:ThymomasandThymicCarcinomas(2020.V1)

NCCNGuideline:uterineneoplasms（2020.V1）

NCCNGuideline:CancerinPeopleLivingwithHIV(2020.V1)

NCCNGuideline:ChronicLymphocyticLeukemia/SmallLymphocyticLymphoma（2020.V4）

NCCNGuideline:Genetic/FamilialHigh-RiskAssessment:Breast,Ovarian,andPancreatic（2020.V1）

NCCNGuideline:GestationalTrophoblasticNeoplasia（2020.V1）

NCCNGuideline:OvarianCancerincludingfallopiantubecancerandprimaryperitonealcancer（2020.V1）

NCCNGuideline:PediatricAcuteLymphoblasticLeukemia(2020.V2)

NCCNGuideline:PediatricAggressiveMatureB-CellLymphomas（2020.V1）

NCCNGuideline:VulvarCancer(SquamousCellCarcinoma)（2020.V1）

NCCNGuideline:Waldenström’sMacroglobulinemia/LymphoplasmacyticLymphoma（2020.V1）

**·会议及临床共识意见**

DOI:10.1158/1538-7445.AM2018-LB-274DOI:10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.111

DOI:10.1158/1538-7445.AM2018-CT079AmericanAssociationforCancerResearch(AACR)(2019)

AmericanSocietyofClinicalOncology(ASCO)(2020)AnnalsofOncology(2019)27(6):416-454

CancerRes2019;79(4Suppl):AbstractnrP3-10-27CancerRes2019;79(4Suppl):AbstractnrP3-10-09

ASHmeeting,Dec2018,abstract#781JClinOncol35,2017(suppl;abstr514)

JClinOncol36,2018(suppl;abstre21114)JClinOncol36,2018(suppl;abstr2002)

JClinOncol36,2018(suppl;abstre24292)JClinOncol37,2019(suppl;abstr6006)

JClinOncol37,2019(suppl;abstr7555)JClinOncol37,2019(suppl;abstract7502)

JClinOncol35,2017(suppl;abstr1012)JClinOncol35,2017(suppl;abstr3528)

JClin.Oncol36,2018(suppl;abstr8510)JClinOncol36,2018(suppl:abstrLBA3503)

JClinOncol36,2018(suppl:abstr3502)JClinOncol37,2019(suppl;abstr591)

JClinOncol37,2019(suppl;abstr142)JClinOncol37,2019(suppl;abstr9008)

2019欧洲多学科共识指南：基底细胞癌的诊断和治疗2019欧洲多学科共识指南：黑色素瘤的治疗

肝胆肿瘤分子诊断临床应用专家共识（2020年版）中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识（2017年版）

中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识（2018年版）2019ESMO临床实践指南：甲状腺癌的诊断，治疗和随访

2019ESMO临床实践指南：皮肤黑色素瘤的诊断、治疗与随访

2020ESMO临床实践指南：边缘区淋巴瘤的诊断，治疗和随访

2019ESMO临床实践指南：遗传性胃肠道肿瘤的诊断，治疗和随访

2018ESMO临床实践指南：转移性非小细胞肺癌的诊断，治疗和随访

中国临床肿瘤学会指南工作委员会,中国临床肿瘤学会（CSCO）肺癌诊疗指南.2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会,中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南.2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会,中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌诊疗指南.2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会,中国临床肿瘤学会（CSCO）骨肉瘤诊疗指南.2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会,中国临床肿瘤学会（CSCO）甲状腺癌诊疗指南.2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会,中国临床肿瘤学会（CSCO）胰腺癌诊疗指南.2020版

中国临床肿瘤学会指南工作委员会,中国临床肿瘤学会（CSCO）头颈部肿瘤诊疗指南.2020版

国家卫生健康委员会医政医管局《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2019年版）》

