

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

**[1 - 检测概览 1](#_Toc2521)**

[样本信息 2](#_Toc14018)

[结果小结 2](#_Toc32421)

**[2 - 靶向药物用药评估 4](#_Toc25109)**

[基因检测结果详情 5](#_Toc20906)

[靶药治疗提示 9](#_Toc5038)

[体细胞变异结果 10](#_Toc16398)

[体细胞变异基因及位点解析 11](#_Toc13722)

[靶向药物注释 12](#_Toc12064)

[可能获益的临床试验药物注释 13](#_Toc5505)

目 录

**[3 - 免疫药物用药评估 14](#_Toc1331)**

[肿瘤突变负荷（TMB）检测 15](#_Toc14985)

[微卫星不稳定（MSI）检测 16](#_Toc1650)

[人类白细胞抗原（HLA）分型检测 17](#_Toc13161)

[肿瘤新生抗原负荷（TNB）检测 18](#_Toc15650)

[免疫药物疗效相关基因检测 19](#_Toc26127)

**[4 - 化疗药物用药评估 22](#_Toc28976)**

[化疗用药检测 23](#_Toc30087)

**[5 - DNA损伤修复通路检测 24](#_Toc4352)**

[DNA损伤修复基因（DDR）检测 25](#_Toc14342)

**[6 - 遗传综合信息评估 27](#_Toc15828)**

[遗传性综合征评估 28](#_Toc17979)

**[7 - 其他信息及说明 31](#_Toc66)**

[样本质控结果 32](#_Toc13921)

[检测方法 33](#_Toc3482)

[检测声明 33](#_Toc26787)

**[8 - 附录 35](#_Toc3361)**

[基因列表 36](#_Toc14283)

[基因注释 39](#_Toc1169)

[免疫抑制药物列表 46](#_Toc14430)

[经典肿瘤分子信号通路 49](#_Toc3399)

[参考资料 59](#_Toc16779)

****

1 **- 检测概览**

样本信息

**样本信息**

**结果小结**

信息样本信息

| **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 | | |
| **对照样本** |  | **样本类型** |  | | |
| **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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **免疫药治疗疗效评估** | | | |
| **检测项目** | | **检测结果** | **临床提示** |
| **肿瘤突变负荷（TMB）** | | TMBres | TMBtip |
| **微卫星不稳定（MSI）** | | MSIres | MSItip |
| **HLA分型分析** | | HLAres | HLAtip |
| **新生抗原预测** | | TNBres | TNBtip |
| **免疫药用药风险预测** | | immures | immutip |
| **DDR**  **通路**  **情况** | **MMR通路** |  |  |
| **HRR通路** |  |  |
| **其他通路** | DDRres | DDRtip |

|  |  |
| --- | --- |
| **化疗药治疗疗效评估** | |
| **结果分类** | **药物名称** |
| **推荐药物** | chemo1 |
| **可选药物** | chemo2 |
| **慎用药物** | chemo3 |

【说明】

* 实验室根据证据等级给予每个注释不同的权重，结合内部算法给出单个药物的用药提示。临床实际用药时的药物具体疗效和不良反应会存在个体差异，需要临床结合实际情况综合判断。
* 一般而言，所有化疗相关的用药方案临床都可以考虑选用。临床可根据实际情况优先考虑本报告推荐和常规选用的化疗药物。本报告判断慎用的化疗药物，临床在实际选用过程中，请注意防范毒副反应或者酌情考虑减少药物剂量。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **遗传性综合征风险评估** | | |
| **检测项目** | **检测结果** | **临床提示** |
| **具有临床意义的胚系突变评估** | geneticres | genetictip |

****

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）** |
| --- | --- | --- |
| ABL1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| AKT1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| ALK | 突变、重排（融合基因） | 野生型/未检出 |
| APC | 突变 | 野生型/未检出 |
| ARAF | 突变 | 野生型/未检出 |
| ARID1A | 突变 | 野生型/未检出 |
| ATM | 突变 | 野生型/未检出 |
| ATR | 突变 | 野生型/未检出 |
| BARD1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| BCL2L11 | 突变 | 野生型/未检出 |
| BRAF | 突变（包括V600E） | 野生型/未检出 |
| BRCA1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| BRCA2 | 突变 | 野生型/未检出 |
| BRD4 | 突变 | 野生型/未检出 |
| BRIP1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| CCND1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| CCND2 | 突变 | 野生型/未检出 |
| CCND3 | 突变 | 野生型/未检出 |
| CDH1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| CDK12 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| CDK4 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| CDK6 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| CDKN2A | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| CHEK1 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| CHEK2 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| CTNNB1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| DNMT1 | 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 |
| ERBB3 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| ERBB4 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| ERCC1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| ESR1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| EZH2 | 突变 | 野生型/未检出 |
| FANCA | 突变 | 野生型/未检出 |
| FANCC | 突变 | 野生型/未检出 |
| FANCL | 突变 | 野生型/未检出 |
| FGFR1 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| FGFR2 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| FGFR3 | 突变、扩增 | 野生型/未检出 |
| FLT3 | 突变 | 野生型/未检出 |
| FXBW7 | 突变 | 野生型/未检出 |
| GNA11 | 突变 | 野生型/未检出 |
| HRAS | 突变 | 野生型/未检出 |
| IDH1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| IDH2 | 突变 | 野生型/未检出 |
| JAK1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| JAK2 | 突变 | 野生型/未检出 |
| KDM6A | 突变 | 野生型/未检出 |
| KIT | 突变 | 野生型/未检出 |
| KRAS | 突变（包括G12/G13） | 野生型/未检出 |
| MAP2K1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| MAP2K2 | 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 |
| MTOR | 突变 | 野生型/未检出 |
| NF1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| NRAS | 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 |
| PALB2 | 突变 | 野生型/未检出 |
| PDGFB | 突变 | 野生型/未检出 |
| PDGFRA | 突变 | 野生型/未检出 |
| PDGFRB | 突变 | 野生型/未检出 |
| PIK3CA | 突变 | 野生型/未检出 |
| PTCH1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| PTEN | 突变 | 野生型/未检出 |
| RAD51B | 突变 | 野生型/未检出 |
| RAD51C | 突变 | 野生型/未检出 |
| RAD51D | 突变 | 野生型/未检出 |
| RAD54L | 突变 | 野生型/未检出 |
| RAF1 | 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 |
| SF3B1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| SMARCB1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| SRSF2 | 突变 | 野生型/未检出 |
| TP53 | 突变 | 野生型/未检出 |
| TSC1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| TSC2 | 突变 | 野生型/未检出 |
| U2AF1 | 突变 | 野生型/未检出 |
| ZRSR2 | 突变 | 野生型/未检出 |
| 其他 | 突变、扩增、重排 | 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。

靶药治疗提示

**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

**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】

* 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数据库收录致病性突变或符合ACMG指南判读标准的致病性位点；

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

- 临床意义不明确等级（Ⅲ类）：Clinvar数据库收录临床意义突变或符合ACMG指南判读标准的临床意义未明；

- 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**

靶向药物注释

**靶向药物注释**

可能获益的临床试验药物注释

**可能获益的临床试验药物注释**

| **基因变异** | **治疗方式** | **适应症** | **临床研究编号** | **分期** | **描述** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 无相关药物 |  |  |  |  |  |

****

3 **- 免疫药物用药评估**

肿瘤突变负荷（TMB）检测

**肿瘤突变负荷（TMB）检测**

* **肿瘤突变负荷（TMB）检测结果及免疫药物指标提示**

通过高通量测序法检测肿瘤突变负荷（TMB），评估免疫检查点抑制剂获益情况。

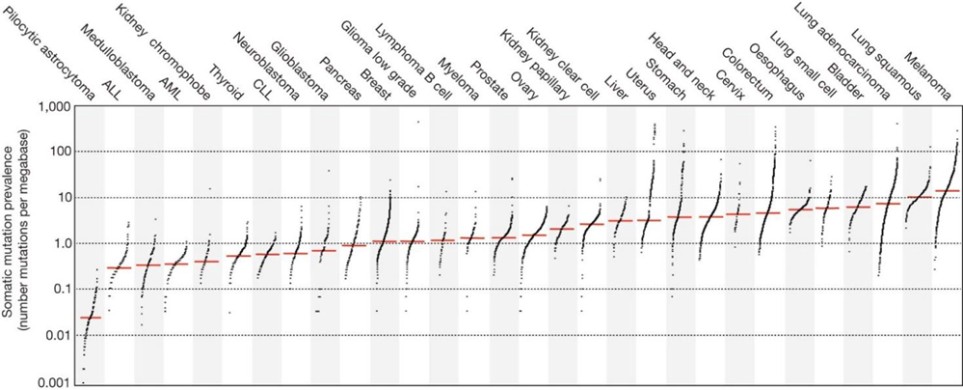
tmbtable

【说明】

参考值来源于NCCN指南的推荐标准。

* **肿瘤突变负荷（TMB）解读**

肿瘤突变负荷（Tumor Mutation Burden，TMB）是反应肿瘤细胞中总的基因突变程度的一个指标，通常以每百万碱基(Mb)的肿瘤基因组区域中包含的肿瘤体细胞突变总数来表示。**TMB水平高的肿瘤，代表其肿瘤细胞中的突变数量越多**，进一步表示肿瘤细胞中能被免疫系统识别的肿瘤新生抗原（Neoantigen）数量可能越多，从而帮助免疫细胞能对肿瘤细胞产生更有效的杀伤作用。这也表示**TMB水平高的肿瘤患者，可能对免疫检查点抑制剂药物有更好的治疗响应**。目前高TMB的水平能大概率预测肺癌、膀胱癌、黑色素瘤等肿瘤对免疫检查点抑制剂药物响应概率。

基于大规模肿瘤基因组数据计算的不同肿瘤类型平均数据数量多少并且在平均TMB水平比较高的肿瘤中，也并不是所有患者的TMB水平都比较高，不同肿瘤类别中存在高TMB水平的人群比例都不一样，上图为基于10万人肿瘤基因组研究得出的不同肿瘤中TMB水平的分布。不同的检测技术和不同的测序区域，其对应的TMB标准不完全相同，标准会随着肿瘤数据库的积累逐步精确。

· 图为基于肿瘤基因组数据计算的不同肿瘤的基因突变水平

微卫星不稳定（MSI）检测

**微卫星不稳定（MSI）检测**

* **微卫星不稳定（MSI）检测结果及免疫药物指标提示**

通过高通量测序法检测微卫星不稳定（MSI），评估免疫检查点抑制剂获益情况。

msitable

* **微卫星不稳定（MSI）解读**

微卫星（Microsatellite）是遍布于人类基因组中的短串联重复序列，有单核苷酸、双核苷酸或高位核苷酸的重复，重复次数10-50次。与正常细胞相比，肿瘤细胞内的微卫星由于重复单位的插入或缺失而导致微卫星长度的改变，就叫做微卫星不稳定性。大量研究表明，MSI是由错配修复(MMR)基因发生缺陷引起的，与肿瘤的发生密切相关。临床上已将MSI作为结直肠癌及其他实体瘤预后和制定辅助治疗方案的重要分子标志物。

对于不同肿瘤，其存在dMMR/MSI-H的比率是不同的；大约15%的结直肠癌中存在MSI-H现象，与MSS特征的结直肠癌相比，其发病机制、预后和对药物的敏感性均不同。2015年在新英格兰医学杂志发表的NCT01876511研究结果表明，PD-1单抗治疗对MSI-H的转移性结直肠癌（mCRC）表现出高缓解率，因此Keytruda单抗治疗MSI-H的mCRC获得FDA突破性疗法认定。2017年，FDA批准Keytuda用于治疗MSI-H或dMMR的实体瘤患者。这是首款不依照肿瘤来源，而是依照分子标记物进行区分的抗肿瘤疗法，具有里程碑式的意义。

人类白细胞抗原（HLA）分型检测

**人类白细胞抗原（HLA）分型检测**

* **人类白细胞抗原（HLA）分型结果及免疫药物指标提示**

通过高通量测序法检测人类白细胞抗原（HLA），评估免疫检查点抑制剂获益情况。

hlatable

* **人类白细胞抗原（HLA）解读**

人类的MHC通常被称为HLA（Human Leucocyte Antigen，HLA），即人类白细胞抗原，与人类的免疫系统功能密切相关。MHC基因呈高度多态性，其编码的分子表达于不同细胞表面，参与抗原提呈，制约细胞间相互识别及诱导免疫应答。HLA的不同分型与新生抗原的处理和呈递相关。人类HLA位于第六号染色体的短臂6P21.31区，长3600KB，根据功能和产物结构的不同，分成3组：经典HLA基因、免疫功能相关基因和免疫无关基因。HLA共分为4型：I型分子包括HLA-A、HLA-B和HLA-C，广泛存在于各种组织细胞中；II型分子包括HLA-DP、HLA-DQ和HLA-DR，存在于B细胞、巨噬细胞和活化T细胞中；III型分子为补体系统，包括C2和C4位点；IV型分子可能是一些分化抗原，只存在于淋巴细胞、某些细胞毒性T细胞和白细胞中。已经证实，HLA复合体中存在控制免疫应答的基因以及HLA参与约束免疫细胞间相互作用，这表示HLA涉及生命活动的各个水平与多个方面。研究表明，HLA分型可能影响对免疫疗法的响应。

I型HLA（HLAClassI）分子突变使细胞质中抗原肽不能呈递给CD8T细胞。临床病例分析表明，膀胱癌，HLAI完全缺失和严重变异与肿瘤复发相关，膀胱癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、胃癌和前列腺癌的HLAI表达缺失越严重，其肿瘤的超进展越高。

肿瘤细胞表面上也存在HLA，参与抗原的处理和呈递。HLA对CD8+TCell识别肿瘤细胞必不可少。人体大部分细胞含有两套HLA分子编码基因：一套基因遗传自母亲，另一套基因遗传自父亲。有时，基因变化能够导致一套基因全部或部分丢失，称为杂合子缺失（LOH）。当HLA位点发生LOH，有可能促进免疫逃避，从而导致免疫治疗耐药。

2017年12月，纪念斯隆-凯特林癌症中心（MSKCC）团队的一项研究发表在《Science》上，该研究分析了1535名接受免疫检查点抑制剂的晚期癌症患者的I型HLA基因型，治疗方式包括CTLA-4单抗、PD-1单抗和PD-L1单抗治疗，结果显示，I型HLA杂合型相较纯合型接受免疫检查点抑制剂的疗效较好，且杂合型与纯合型的肿瘤突变负荷没有统计学差异（PMID:29217585）。

肿瘤新生抗原负荷（TNB）检测

**肿瘤新生抗原负荷（TNB）检测**

* **肿瘤新生抗原负荷（TNB）检测结果及免疫药物指标提示**

通过高通量测序法检测肿瘤新生抗原负荷（TNB），评估免疫检查点抑制剂获益情况。

* **肿瘤新生抗原负荷（TNB）检测结果详情**

tnbtable

【说明】

* 新肽段亲和力分值越高，意味着新肽段亲和力越低。
* TNB打分为正常肽亲和力分值与新肽段亲和力分值的比值，代表该新抗原导致的亲和力变化的大小，理论上变化越大意味着据此制备的疫苗效果越好。
* **肿瘤新生抗原负荷（TNB）解读**

肿瘤新生抗原负荷（Tumor Neoantigen Burden，TNB)是反应肿瘤细胞中总的新生抗原数量的一个指标，通常以每百万碱基(Mb)的肿瘤基因组区域中包含的肿瘤新生抗原数量来表示。TNB指标基于肿瘤新生抗原预测软件流程结果提出，现阶段可作为TMB指标的一个辅助指标。TNB水平高的肿瘤患者，代表其肿瘤细胞表面的肿瘤新生抗原数量越多，免疫细胞能对肿瘤细胞产生更有效的杀伤作用，预示着TNB水平高的肿瘤患者，能对免疫检查点抑制剂药物有更好的治疗响应。

癌细胞的蛋白编码基因中存在的突变是新抗原的潜在来源，这种新抗原可以成为肿瘤免疫治疗的生物标志物，帮助T细胞有效识别肿瘤细胞，促进免疫系统特异性靶向癌症，防止宿主癌症发展。MHC分子可以将肿瘤细胞特异的新抗原递呈到肿瘤细胞膜外，进而被细胞毒性T细胞识别并杀伤。通过评估肿瘤样本中所有突变基因与MHC分子的亲和力，可以获得肿瘤样本中候选的新抗原，从而制备安全有效的肿瘤特异T细胞。

免疫药物疗效相关基因检测

**免疫药物疗效相关基因检测**

* **免疫药物疗效相关基因突变检测结果及免疫药物指标提示**

通过高通量测序法检测与免疫药物疗效相关的基因突变，评估免疫检查点抑制剂获益情况。

* **检测结果详情 - 免疫检测点抑制剂使用负相关风险（超进展、耐药）**

| **基因** | **相关癌种** | **临床意义** | **突变** | **突变类型** | **突变频率** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ALK | 非小细胞肺癌 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| APC | 结直肠癌 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| B2M | 黑色素瘤/非小细胞肺癌 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| CCND1 | 实体瘤 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| CTNNB1 | 肝细胞癌 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| DNMT3A | 黑色素瘤/肺癌 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| EGFR | 非小细胞肺癌 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| JAK1 | 结直肠癌/黑色素瘤 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| JAK2 | 结直肠癌/黑色素瘤 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| MDM2 | 膀胱癌/乳腺癌/黑色素瘤/肺癌 | 超进展 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| MDM4 | 膀胱癌/乳腺癌/黑色素瘤/肺癌 | 超进展 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| MET | 非小细胞肺癌 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| PTEN | 黑色素瘤 | 耐药 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| STK11 | 非小细胞肺癌 | 超进展 | 未检测到相关基因突变 | / | / |

* **检测结果详情 - 免疫检测点抑制剂使用正相关风险（敏感性）**

| **基因** | **相关癌种** | **临床意义** | **突变** | **突变类型** | **突变频率** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CDK12 | 前列腺癌 | 敏感 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| KRAS | 非小细胞肺癌 | 敏感 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| PBRM1 | 肾透明细胞癌 | 敏感 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| POLD1 | 非小细胞肺癌 | 敏感 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| POLE | 非小细胞肺癌/结直肠癌/子宫内膜癌 | 敏感 | 未检测到相关基因突变 | / | / |
| TP53 | 非小细胞肺癌 | 敏感 | 未检测到相关基因突变 | / | / |

【说明】

1.越来越多的研究表明某一些特定基因突变可能导致免疫检查点抑制剂的治疗效果较差，或者某一些特定突变会有更大 概率在治疗效果差的组别中出现。上表列出了有临床数据支持的、与免疫检查点抑制剂疗效相关的基因突变检测结果，但现阶段暂未有临床实践指南明确指出免疫检查点抑制剂的使用限制，结果仅供参考。

2.检测结果中仅列出生理学功能明确的突变。

* **免疫系统相关基因及通路介绍**

由于肿瘤细胞上特定基因突变引起通路表达改变，可能导致肿瘤微环境中免疫细胞的浸润以及功能受到抑制，引起对免疫检查点抑制剂产生原发性/继发性耐药。

超进展（HyperProgression，HP）是相对于“进展”而言，目前尚无标准的定义。综合目前的文献，HP被定义为肿瘤反常的加速生长，包括：（1）在免疫检查点抑制剂治疗后第一次评价时进展，或至治疗失败时间（TTF）﹤2月；（2）肿瘤体积增加>50%；（3）肿瘤增长速度（TGR）增加>2倍。其实，HP并非免疫治疗特有的现象，无论在化疗中，还是在靶向治疗中，都有类似的情况发生。但是，其发生率远不及在免疫治疗中这般普遍。2016年ESMO年会上。Lahmar等发表了一篇PD-1/PD-L1抑制剂治疗89例晚期NSCLC患者的单中心回顾性研究，结果显示20例患者在接受治疗后出现进展，其中9例在第一次评价疗效时即发生快速进展，进展速率超过了50%；在这9例患者中，只有1例患者在之后的随访中出现肿瘤回缩，另外8例被作者定义为HP。2017年初发表在CCR上的文章指出，HP在接受免疫检查点抑制剂治疗的患者中的发生率约为9%，而在老年患者（>65岁）中则为19%；免疫治疗导致的HP与肿瘤负荷、肿瘤类型、治疗线数、PD-L1表达水平无相关性，和高龄（>65岁）、差OS相关；主要见于PD-1/PD-L1抑制剂，但PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂在导致HP发生方面也无明显差异。

虽然在很多研究中已经发现免疫治疗导致HP的案例，但HP现象的发生机制尚不明确。如何预测HP发生是目前的热点话题。2017年Kato等在CCR上报道在155例接受免疫检查点抑制剂治疗的肿瘤患者中，6例（3.8%）患者（均为接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者）出现了HP，并且通过分析指出MDM2/MDM4扩增和EGFR突变可能是潜在的预测HP发生的分子标志物。在2017年ESMO年会上，法国学者Singavi报道通过探索患者体细胞突变的发生情况，发现MDM2/MDM4扩增、EGFR扩增和位于11q13位点的一些基因如CCND1、FGF3、FGF4和FGF19等扩增与HP发生存在明显的相关性，推测这些基因变异可能是预测HP的标志物。

2017年，Kato和Singavi分别在CCR杂志和ESMO大会上报道MDM2/MDM4扩增是HP发生的可能机制。在恶性肿瘤中，MDM2扩增的发生率约为7%，其功能是抑制p53基因。MDM4是MDM2的同源物，两者相互作用，MDM4也起着抑制p53的作用，但MDM2扩增介导HP的机制仍不清楚。

有研究表明，免疫检查点抑制剂可以导致IFN-γ上调，通过激活JAK-STAT通路诱导干扰素调节因子-8（IRF-8）的表达，结合于MDM2的启动子诱导MDM2表达。目前推测，当MDM2没有扩增时，这种级联反应没有显著影响；当MDM2扩增时，HP就发生了。还有一些其它的假说，包括某些基因作用于MDM2的扩增子，与MDM2共扩增等。目前，已经有MDM2抑制剂进行临床研究，预防免疫治疗导致的HP发生。

其次，旁路信号改变可能参与其中，如EGFR突变或扩增。CCR上的那篇文章指出：EGFR突变与PD-1、PD-L1和CTLA-1表达上调有关，可以启动免疫逃逸。这似乎可以解释EGFR突变患者接受免疫治疗效果差，但无法解释出现HP的原因。与此不同的是，ESMO上的报道则认为EGFR扩增而非突变是出现HP的可能原因。由于此研究全文尚未发表，具体细节尚不得而知。

此外，PD-1/PD-L1信号通路是肿瘤细胞生成的内在固有通路。免疫治疗药物阻滞了PD-1/PD-L1信号通路之后，其它信号通路得以异常激活，从而导致肿瘤快速生长。

HP的发生还会涉及其他几个方面：通过上调其它免疫检查点或调整其它促肿瘤发生的免疫元素，免疫代偿机制得以激活。活化的肿瘤浸润淋巴细胞可以启动局部炎症反应、新血管生成、基质/组织重塑、细胞代谢改变，从而导致免疫逃逸。适应性免疫耐药也许是机制之一。

MAPK信号通路：癌基因信号通过MAPK通路导致VEGF与IL-8的产生，从而抑制T细胞的招募与功能。此外，在多种肿瘤中，肿瘤抑制基因PTEN表达缺失从而PI3K通路增强，这与IFNγ，颗粒酶B的基因表达量降低以及肿瘤浸润CD8+T细胞的数目减少是高度相关的（PMID:26645196; PMID:23204132）。

Wnt信号通路：癌基因信号通过稳定β-catenin导致WNT信号通路持续激活，从而将T细胞排除在肿瘤之外。在人Non-T-cell-inflamed的黑色素瘤中，肿瘤内在的β-catenin信号基因高度表达，且在肿瘤微环境中缺少T细胞与CD103+DC细胞（PMID:25970248）。

IFN信号通路：由肿瘤特异的T细胞产生的IFNγ，能够识别肿瘤细胞或抗原递呈细胞上的相应受体，从而发挥有效的抗肿瘤免疫响应。IFNγ能够增强MHC分子的表达，从而增强肿瘤抗原提呈作用。IFNγ也能够招募其他的免疫细胞，或者直接抑制肿瘤细胞的增殖，促进其凋亡。因此肿瘤细胞上IFNγ通路相关蛋白，如IFNγ受体IFNGR1与IFNGR2，IFNγ受体链JAK1与JAK2，STATs，IRF1等突变与缺失，都会导致对免疫检查点抑制剂的耐药（PMID:27903500; PMID:27667683; PMID:27433843）。

抗原递呈信号通路：在某些情况下，由于抗原加工过程中的蛋白酶体成员，转运蛋白，MHC本身以及beta-2-微球蛋白(B2M)的功能缺陷，会导致抗原提呈机制不能有效地将肿瘤抗原提呈到细胞表面。B2M在HLAI家族的折叠与转运到细胞膜的过程中发挥关键作用，若其丧失功能，则CD8+T细胞失去了识别功能（PMID:2743384）。

****

4 **- 化疗药物用药评估**

化疗用药检测

**化疗用药检测**

* **化疗药物指标及提示**

chemotable

* **化疗药物检测结果详情及解读**

通过高通量测序法进行基因多态性的检测，检测结果解读来源于 PharmGKB 数据库，详细结果如下：

chemodetailtable

【说明】

* 药物代谢：代谢一般指的是药物在患者体能的代谢速度。本报告提示相比于一般人群，药物代谢增强或减弱。
* 预期疗效：预期药物疗效。本报告提示相比于一般人群，药物疗效的增强、减弱或一般。
* 不良反应：预期药物不良反应。本报告提示相比于一般人群，药物毒性的增强或减弱。
* PharmGKB数据库证据等级的划分：

- 1A：注释基于被医学会认可的指南或经某些重大卫生系统认可的结论，如：CPIC指南收录（5年更新一次，药物基因组学最权威指南）；其它医学会（DPWG）指南收录或已在主要卫生系统（FDA）中实施；

- 1B：注释基于多项有统计学显著性差异的研究

- 2A：注释基于多项得到重复的研究，故药效关系很有可能是有意义的

- 2B：注释基于多项得到重复的研究，但某些研究可能无显著性统计学差异或样本数量少

- 3： 注释仅基于 1 项有显著差异的研究 (未得到重复) 或缺乏明显药效关联性的多项研究

- 4： 注释仅基于少量病例、非权威研究或体外的分子功能研究对于某个化疗药物存在多条注释的情况，实验室根据证据等级给予每个注释不同的权重，结合内部算法给出单个药物的用药提示。临床实际用药时的药物具体疗效和不良反应会存在个体差异，需要临床结合实际情况综合判断。

* 一般而言，所有化疗相关的用药方案临床都可以考虑选用。临床可根据实际情况优先考虑本报告推荐和常规选用的化疗药物。本报告判断慎用的化疗药物，临床在实际选用过程中，请注意防范毒副反应或者酌情考虑减少药物剂量。

****

5 **- DDR通路检测**

DNA损伤修复基因（DDR）检测

**DNA损伤修复基因（DDR）检测**

* **DNA损伤修复基因（DDR）检测结果及免疫药物指标提示**

通过高通量测序法检测DNA损伤修复基因（DDR），评估免疫检查点抑制剂获益情况。

ddrtable

* **DNA损伤修复系统相关通路常见基因列表**

| **DNA损伤修复系统通路** | **基因列表** |
| --- | --- |
| 碱基切除修复通路（BER) | PARP1、XRCC1、POLD1、MUTYH、NTHL1、POLE、WRN |
| 核苷酸剪切修复通路（NER） | POLD1、ERCC1、ERCC2、ERCC3、ERCC4、ERCC5、POLE、XPC |
| 同源重组修复通路（HRR） | ARID1A、ATM、ATR、ATRX、BAP1、BARD1、BLM、BRCA1、BRCA2、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FAM175A、FANCA、FANCC、GEN1、MRE11A、NBN、PALB2、PTEN、RAD50、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD54L、WRN |
| 非同源末端连接通路（NHEJ） | MRE11A、NBN、PARP1、RAD50、FAM175A |
| 错配修复通路（MMR） | MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM |
| 范可尼贫血机制（FA） | XRCC2、BARD1、BLM、BRCA1、BRCA2、BRIP1、ERCC1、ERCC4、FANCA、FANCC、PALB2、RAD51、RAD51C |
| 其他 | ATM、ATR、ATRX、CHEK1、CHEK2、MDC1、TP53、TYMS、PTEN、SMARCA4、IDH1、MGMT、NUDT15、RRM1 |

* **DNA损伤修复系统解读**

DNA修复过程涉及很多条通路，统称为DNA损伤修复系统（DNA Damage Response或DNA Damage Repair，DDR）通路。这些通路之间存在交互作用，参与这些通路的许多蛋白质直接或间接影响其他的DNA修复通路，DNA修复蛋白通常的作用机制并不明确，而且在肿瘤发生时可以变更。其中非同源末端连接通路（NHEJ）和同源重组修复通路（HRR）都是修复DNA双链断裂（DSB）的，当检测到DSB时，哪条通路被激活取决于许多因素，如细胞周期阶段进展、DNA损伤信号通路和检查点激活、修复难度水平、受损的DNA结构端等。

2018年11月15日，来自中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤内科分子肿瘤学国家重点实验室的王洁教授团队，在Cancer Research上发表了关于DDR通路指导免疫治疗的研究。该团队回顾性地利用数据库（如TCGA、ICGC）的多组学数据和临床研究中的临床疗效数据，分析了DDR通路中的基因突变与TMB、NAL（新抗原负荷）和免疫治疗疗效可能相关。

****

6 **- 遗传综合信息评估**

遗传性综合征评估

**遗传性综合征评估**

* **遗传性综合征评估结果及风险提示**

通过高通量测序法检测多种遗传肿瘤综合征，评估多种肿瘤综合征风险。

| **基因** | **表型** | **遗传方式** | **杂合/纯合** | **检测结果** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| BRCA1 | 遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征 | AD | / | / |
| BRCA2 | 遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征 | AD | / | / |
| TP53 | Li-Fraumeni综合征 | AD | / | / |
| STK11 | Peutz-Jeghers 综合征 | AD | / | / |
| MLH1 | 林奇综合征 | AD | / | / |
| MSH2 | 林奇综合征 | AD | / | / |
| MSH6 | 林奇综合征 | AD | / | / |
| PMS2 | 林奇综合征 | AD | / | / |
| APC | 家族性腺瘤性息肉病 | AD | / | / |
| BMPR1A | 幼年性息肉病 | AD | / | / |
| SMAD4 | 幼年性息肉病 | AD | / | / |
| VHL | 希佩尔·林道综合征 | AD | / | / |
| RET | 多发性内分泌肿瘤2型 | AD | / | / |
| RET | 家族性甲状腺髓样癌 | AD | / | / |
| PTEN | PTEN错构瘤综合征 | AD | / | / |
| RB1 | 视网膜母细胞瘤 | AD | / | / |
| WT1 | 肾母细胞瘤 | AD | / | / |

* **遗传性综合征评估结果详情**

遗传性肿瘤相关基因存在突变的结果并不意味着已经患癌，但会在一定程度上增加个体患癌的风险。筛查自身携带的遗传特征信息，可帮助自己提高健康管理的意识，关注于可能发生疾病的器官，做到“早预防、早发现、早治疗”。如有肿瘤家族史，建议结合家族发病情况咨询相关医务人员以获得全面的指导和帮助。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **肿瘤类型** | **风险值** | **肿瘤类型** | **风险值** |
| 鼻咽癌 | 同一般人群 | 子宫肿瘤 | 同一般人群 |
| 肠癌 | 同一般人群 | 皮肤癌 | 同一般人群 |
| 成神经管细胞瘤 | 同一般人群 | 前列腺癌 | 同一般人群 |
| 胆管癌 | 同一般人群 | 肉瘤 | 同一般人群 |
| 胆囊癌 | 同一般人群 | 乳腺癌 | 同一般人群 |
| 肺癌 | 同一般人群 | 腮腺癌 | 同一般人群 |
| 副神经节瘤 | 同一般人群 | 舌癌 | 同一般人群 |
| 肝癌 | 同一般人群 | 神经肿瘤 | 同一般人群 |
| 肛门癌 | 同一般人群 | 肾癌 | 同一般人群 |
| 睾丸癌 | 同一般人群 | 肾母细胞瘤 | 同一般人群 |
| 宫颈癌 | 同一般人群 | 肾上腺神经细胞肿瘤 | 同一般人群 |
| 骨癌 | 同一般人群 | 肾上腺肿瘤 | 同一般人群 |
| 骨肉瘤 | 同一般人群 | 十二指肠肿瘤 | 同一般人群 |
| 黑色素瘤 | 同一般人群 | 食管癌 | 同一般人群 |
| 横纹肌瘤 | 同一般人群 | 视网膜肿瘤 | 同一般人群 |
| 输卵管癌 | 同一般人群 | 嗜铬细胞瘤 | 同一般人群 |
| 髓母细胞瘤 | 同一般人群 | 喉癌 | 同一般人群 |
| 外阴癌 | 同一般人群 | 肌肉瘤 | 同一般人群 |
| 胃癌 | 同一般人群 | 基底细胞癌 | 同一般人群 |
| 胃肠道错构瘤 | 同一般人群 | 甲状腺癌 | 同一般人群 |
| 胃肠道间质瘤 | 同一般人群 | 间皮瘤 | 同一般人群 |
| 胸腺癌 | 同一般人群 | 结直肠癌 | 同一般人群 |
| 血管肿瘤 | 同一般人群 | 口腔癌 | 同一般人群 |
| 血液肿瘤 | 同一般人群 | 颅咽管瘤 | 同一般人群 |
| 咽癌 | 同一般人群 | 卵巢癌 | 同一般人群 |
| 眼癌 | 同一般人群 | 毛细管上皮瘤 | 同一般人群 |
| 胰腺癌 | 同一般人群 | 脑部肿瘤 | 同一般人群 |
| 胰腺内分泌肿瘤 | 同一般人群 | 脑膜瘤 | 同一般人群 |
| 脂肪肿瘤 | 同一般人群 | 膀胱癌 | 同一般人群 |

* **常见家族性遗传肿瘤综合征列表**

| **综合征** | **基因列表** |
| --- | --- |
| 遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征（HBOC） | BRCA1、BRCA2、PALB2 |
| 林奇综合征/遗传性非息肉性结直肠癌（HNPCC） | MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM |
| 家族性腺瘤性息肉病（FAP） | APC |
| MUTYH相关性息肉病（MAP） | MUTYH |
| 黑色素瘤癌症综合征（MCS） | CDKN2A、CDK4 |
| 李-弗劳梅尼综合症（LFS） | TP53 |
| PTEN Hamartoma肿瘤综合征（PHTS） | PTEN |
| Peutz-Jeghers综合征（PJS） | STK11 |
| 遗传性弥漫性胃癌（HDGC） | CDH1 |
| 青少年息肉综合征（JPS）和遗传性出血性毛细血管扩张（HHT） | SMAD4、BMPR1A |
| 其他 | ATM、VHL、KIT、PDGFRA、POLE、CHEK2、RAD50、RB1、NF1、TSC1、TSC2、BAP1、RUNX1、SMARCA4、TERT、NOTCH1、ATRX、CDK6、HOXB13、MAX、MEN1、SDHB、SDHC、SDHD、TMEM127、NTHL1、POLD1、BARD1、BRIP1、MRE11A、NBN、RAD51C、RAD51D |

****

7 **- 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**

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（Sequencing by synthesis，SBS）、基于“DNA 簇”和“可逆性末端终结（Reversible Terminator）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**

**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**

-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） |

****

8 **- 附录**

基因列表

**基因列表**

**· 依据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**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ABCB9 | ABI1 | ABL1 | ABL2 | ABRAXAS1 | ACE2 | ACSL6 | ACVR1 | ACVR1B | ADGRA2 |
| AGO2 | AKT1 | AKT2 | AKT3 | ALK | ALOX12B | AMER1 | ANKRD11 | APC | AR |
| ARAF | ARFRP1 | ARID1A | ARID1B | ARID2 | ARID5B | ARNT | ASXL1 | ASXL2 | ATM |
| ATRX | AURKA | AURKB | AXIN1 | AXIN2 | AXL | BABAM1 | BAP1 | BARD1 | BBC3 |
| BCL10 | BCL2 | BCL2L1 | BCL2L11 | BCL2L2 | BCL6 | BCOR | BCORL1 | BIRC3 | BLM |
| BMPR1A | BRAF | BRCA1 | BRCA2 | BRD4 | BTG1 | BTK | CANX | CARD11 | CARM1 |
| CASC5 | CASP8 | CBFA2T3 | CBFB | CBL | CBLB | CCN6 | CCND1 | CCND2 | CCND3 |
| CCNE1 | CCNQ | CD200 | CD276 | CD40 | CD40LG | CD48 | CD70 | CD79A | CD79B |
| CD80 | CD86 | CDC42 | CDC73 | CDH1 | CDK12 | CDK4 | CDK6 | CDK8 | CDKN1A |
| CDKN1B | CDKN2A | CDKN2B | CDKN2C | CEBPA | CENPA | CHD2 | CHD4 | CHEK1 | CHEK2 |
| CIC | COL5A1 | COP1 | CREBBP | CRKL | CRLF2 | CSDE1 | CSF1R | CSF3R | CTCF |
| CTLA4 | CTNNA1 | CTNNB1 | CTSB | CTSL | CTSS | CUL3 | CUX1 | CXCR4 | CYLD |
| CYSLTR2 | DAXX | DCUN1D1 | DDR2 | DDX10 | DICER1 | DIS3 | DMD | DNAJB1 | DNMT1 |
| DNMT3B | DOT1L | DROSHA | DUSP4 | E2F3 | EED | EGFL7 | EGFR | EIF1AX | EIF4A2 |
| EIF4E | ELF3 | ELF4 | ELOC | EMSY | EP300 | EPAS1 | EPCAM | EPHA3 | EPHA5 |
| EPHA7 | EPHB1 | ERBB2 | ERBB3 | ERBB4 | ERCC1 | ERCC3 | ERCC4 | ERCC5 | ERF |
| ERG | ERRFI1 | ESR1 | ETV1 | ETV6 | EWSR1 | EXO1 | EZH1 | EZH2 | FANCA |
| FANCC | FANCD2 | FANCE | FANCF | FANCG | FANCL | FAS | FAT1 | FBXW7 | FGF10 |
| FGF14 | FGF19 | FGF23 | FGF3 | FGF4 | FGF6 | FGFR1 | FGFR2 | FGFR3 | FGFR4 |
| FH | FLCN | FLT1(VEGFR1) | FLT3 | FLT4 | FOXA1 | FOXL2 | FOXO1 | FOXP1 | FRS2 |
| FUBP1 | FUS | FYN | GABRA6 | GAS7 | GATA1 | GATA2 | GATA3 | GATA4 | GATA6 |
| GID4 | GLI1 | GNA11 | GNA13 | GNAQ | GNAS | GPS2 | GREM1 | GRIN2A | GRM3 |
| GSK3B | H3F3A | H3F3B | H3F3C | HERC1 | HGF | HIST1H1C | HIST1H2BD | HIST1H3A | HIST1H3B |
| HIST1H3C | HIST1H3D | HIST1H3E | HIST1H3F | HIST1H3G | HIST1H3H | HIST1H3I | HIST1H3J | HIST2H3C | HIST2H3D |
| HIST3H3 | HMGB1 | HMGN1 | HNF1A | HOXB13 | HRAS | HSD3B1 | HSP90AA1 | ICOSLG | ID3 |
| IDE | IDH1 | IDH2 | IFI30 | IFNGR1 | IGF1 | IGF1R | IGF2 | IKBKE | IKZF1 |
| IL10 | IL7R | INHA | INHBA | INPP4A | INPP4B | INPPL1 | INSR | IRF2 | IRF4 |
| IRS1 | IRS2 | ITGAV | ITGB3 | JAK2 | JAK3 | JUN | KAT6A | KDM5A | KDM5C |
| KDM6A | KDR(VEGFR2) | KEAP1 | KEL | KIT | KLF4 | KLHL6 | KMT2A | KMT2B | KMT2C |
| KMT2D | KMT5A | KNSTRN | KRAS | LATS1 | LATS2 | LEF1 | LGALS9 | LGMN | LIG1 |
| LIG3 | LMO1 | LNPEP | LRP1B | LYN | LZTR1 | MAGI2 | MALT1 | MAP2K1 | MAP2K2 |
| MAP2K4 | MAP3K1 | MAP3K13 | MAP3K14 | MAPK1 | MAPK3 | MAPKAP1 | MAX | MCL1 | MDC1 |
| MED12 | MEF2B | MEN1 | MET | MGA | MICA | MICB | MITF | MLH1 | MLH3 |
| MPL | MRE11 | MSH2 | MSH3 | MSH6 | MSI1 | MSI2 | MST1 | MST1R | MTOR |
| MUTYH | MYB | MYC | MYCL | MYCN | MYD88 | MYOD1 | NBN | NCOA3 | NCOR1 |
| NEGR1 | NF1 | NF2 | NFE2L2 | NFKBIA | NKX2-1 | NKX3-1 | NOTCH1 | NOTCH2 | NOTCH3 |
| NOTCH4 | NPEPPS | NPM1 | NRAS | NRDC | NSD1 | NSD2 | NSD3 | NTHL1 | NTRK1 |
| NTRK2 | NTRK3 | NUF2 | NUP93 | PAK1 | PAK3 | PAK5 | PARP1 | PAX5 | PBRM1 |
| PCNA | PDCD1 | PDGFRA | PDGFRB | PDIA3 | PDK1 | PDPK1 | PER1 | PGR | PHF6 |
| PHOX2B | PICALM | PIK3C2B | PIK3C2G | PIK3C3 | PIK3CA | PIK3CB | PIK3CD | PIK3CG | PIK3R1 |
| PIK3R2 | PIK3R3 | PIM1 | PLCG2 | PLK2 | PMAIP1 | PMS1 | PMS2 | PNRC1 | POLB |
| POLE | PPARG | PPM1D | PPP2R1A | PPP4R2 | PPP6C | PRDM1 | PRDM14 | PRDM16 | PREX2 |
| PRKAR1A | PRKCI | PRKD1 | PRKDC | PRKN | PRSS8 | PSIP1 | PTCH1 | PTEN | PTGS2 |
| PTP4A1 | PTPN11 | PTPRD | PTPRS | PTPRT | QKI | RAB35 | RAC1 | RAC2 | RAD21 |
| RAD51 | RAD51B | RAD51C | RAD51D | RAD52 | RAD54L | RAF1 | RANBP2 | RARA | RASA1 |
| RB1 | RBM10 | RECQL | RECQL4 | REL | RET | RHEB | RHOA | RICTOR | RIT1 |
| RNF43 | ROS1 | RPS6KA4 | RPS6KB2 | RPTOR | RRAGC | RRAS | RRAS2 | RTEL1 | RUNX1 |
| RUNX1T1 | RXRA | RYBP | SDHA | SDHAF2 | SDHB | SDHC | SDHD | SESN1 | SESN2 |
| SESN3 | SETD2 | SF3B1 | SH2B3 | SH2D1A | SHOC2 | SHQ1 | SLIT2 | SLX4 | SMAD2 |
| SMAD3 | SMAD4 | SMARCA4 | SMARCB1 | SMARCD1 | SMO | SMYD3 | SNCAIP | SOCS1 | SOS1 |
| SOX10 | SOX17 | SOX2 | SOX9 | SPEN | SPOP | SPRED1 | SPTA1 | SRC | SRSF2 |
| STAG2 | STAT3 | STAT4 | STAT5A | STAT5B | STK11 | STK19 | STK40 | SUFU | SUZ12 |
| SYK | TAF1 | TBX3 | TCF3 | TCF7L2 | TEK | TENT5C | TERT | TET1 | TET2 |
| TGFBR1 | TGFBR2 | TMEM127 | TMPRSS2 | TNF | TNFAIP3 | TNFRSF14 | TNFRSF9 | TNFSF14 | TNFSF18 |
| TNFSF4 | TNFSF9 | TOP2A | TP53 | TP53BP1 | TP63 | TP73 | TRAF2 | TRAF7 | TSC1 |
| TSC2 | TSHR | U2AF1 | UPF1 | VEGFA | VHL | VSIR | VTCN1 | WT1 | WWTR1 |
| XIAP | XPO1 | XRCC2 | XRCC5 | YAP1 | YES1 | ZBTB2 | ZFHX3 | ZNF217 | ZNF703 |

**· 免疫相关基因**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ALK | ATM | ATR | B2M | BRCA1 | BRCA2 | BRIP1 | CALR | CD274 | CHEK2 |
| DNMT3A | EGFR | ERAP1 | ERAP2 | FANCA | HLA-A | HLA-B | JAK1 | JAK2 | KRAS |
| MDM2 | MDM4 | MLH1 | MSH2 | MSH6 | PALB2 | PDCD1LG2 | PMS2 | POLD1 | POLE |
| PTEN | RAD50 | TAP1 | TAP2 | TAPBP | TAPBPL | TOP1 | TP53 | TPP2 | - |

**· 化疗用药相关基因**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ABCB1 | ABCC2 | ABCG2 | ACYP2 | ATIC | C8orf34 | CASP7 | CBR3 | CD3EAP | CDA |
| CYP19A1 | CPY1A1 | CPY2C19 | CPY2C8 | CYP3A4 | DHFR | DPYD | DYNC2H1 | ERCC1 | ERCC2 |
| GSTP1 | HAS3 | MTHFR | MTR | MTRR | NQO1 | PNPLA3 | RRM1 | SEMA3C | SLC19A1 |
| SLC28A3 | SLCO1B1 | SOD2 | TOP1 | TP53 | TPMT | TYMS | UMPS | XPC | XRCC1 |

**· DDR通路相关基因**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ARID1A | ATM | ATR | ATRX | BAP1 | BARD1 | BLM | BRCA1 | BRCA2 | BRIP1 |
| CDK12 | CHEK1 | CHEK2 | EPCAM | ERCC1 | ERCC2 | ERCC3 | ERCC4 | ERCC5 | FAM175A |
| FANCA | FANCC | GEN1 | IDH1 | MDC1 | MGMT | MLH1 | MRE11 | MSH2 | MSH6 |
| MUTYH | NBN | NTHL1 | NUDT15 | PALB2 | PARP1 | PMS2 | POLD1 | POLE | PTEN |
| RAD50 | RAD51 | RAD51B | RAD51C | RAD51D | RAD54L | RRM1 | SMARCA4 | TP53 | TYMS |
| WRN | XPC | XRCC1 | XRCC2 | - | - | - | - | - | - |

**· 遗传性肿瘤相关基因**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| APC | ATM | ATRX | BAP1 | BARD1 | BMPR1A | BRCA1 | BRCA2 | BRIP1 | CDH1 |
| CDK4 | CDK6 | CDKN2A | CHEK2 | EPCAM | HOXB13 | KIT | MAX | MEN1 | MLH1 |
| MRE11 | MSH2 | MSH6 | MUTYH | NBN | NF1 | NOTCH1 | NTHL1 | PALB2 | PDGFRA |
| PMS2 | POLD1 | POLE | PTEN | RAD50 | RAD51C | RAD51D | RB1 | RUNX1 | SDHB |
| SDHC | SDHD | SMAD4 | SMARCA4 | STK11 | TERT | TMEM127 | TP53 | TSC1 | TSC2 |
| VHL | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

基因注释

**基因注释**

|  |  |
| --- | --- |
| 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（PMID:16095999;PMID:20027184），并且包含重要功能的 N-末端 pleckstrin 同源性（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（PMID:16288296）。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（PMID:22025159）。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（PMID:24327805）。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（PMID:16095999;PMID:16288292）。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 (anaplasticlymphomakinase，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(echinodermmicrotubule-associated protein-like4，EML4)，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 (hydrophobic echinoderm microtubule-associated protein-like protein，HELP) 及 WD 重复区三部分构成。ALK-EML4 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 (后两部分在部分亚型中缺失) 和 ALK 基因中的 Kinase 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。 |
| APC | APC是一种抑癌基因，其突变引起良性肿瘤—结肠腺瘤样息肉，但随着时间的推移，可能发生恶变。APC蛋白作用是增强降解复合体与β-catenin的亲和力，促进后者的降解。 |
| ATM | 共济失调-毛细血管扩张突变基因ATM和RAD3相关蛋白激酶可以感知DNA损伤，并将DNA损伤信号传导到下游靶蛋白，启动应激系统，产生细胞周期阻滞，从而完成DNA修复或启动细胞凋亡程序，因此ATM和ART对维持细胞基因组的稳定和防止肿瘤的发生至关重要。 |
| 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。 |
| CHEK2 | CHEK2编码了细胞周期调控蛋白，起到肿瘤抑制因子的作用。CHEK2蛋白在出现DNA损伤时被激活而阻止细胞进行有丝分裂。CHEK2和乳腺、结直肠癌相关，是乳腺癌、Li-Fraumeni综合征（家族性肉瘤）、骨肉瘤易感基因，在前列腺癌细胞中异常表达，主要在放射线等引起DNA损伤或复制阻滞发生后磷酸化激活而发挥细胞周期检测点功能。 |
| DDR2 | DDR2 含有盘状结构域结构域的受体 2，也称为 CD167b（分化簇 167b），是人体中由 DDR2 基因编码的蛋白质。含有盘状结构域结构域的受体 2 是受体酪氨酸激酶（RTK）。RTK 在细胞与微环境的交流中起着关键作用。这些分子参与细胞生长，分化和代谢的调节。在一些情况下，RTK 通过膜转导信号的生化机制已显示为配体诱导的受体寡聚化和随后的细胞内磷酸化。在 DDR2 的情况下，配体是与其胞外盘状结构域结合的胶原。这种自身磷酸化导致细胞溶质靶标的磷酸化以及与其他分子的结合，其涉及信号转导的多效性。DDR2 与许多疾病有关，包括纤维化和癌症。 |
| 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(HER2/Neu)、ERBB3(HER3) 以及 ERBB4(HER4)。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 p185HER2，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-r 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。 |
| FBXW7 | FBXW7 是一种肿瘤抑制蛋白, 其基因在多种肿瘤包括直肠癌、胃癌、卵巢癌和白血病中存在着基因突变或缺失。FBXW7 可直接结合和靶向作用多种转录激活因子或原癌基因, 如周期蛋白 E、c-Myc、c-Jun、Notch、MCL1、KLF5 和 mTOR 等并对其进行泛素化修饰和随后的 26S 蛋白酶体降解。 |
| FGFR1 | FGFR1 基因编码成纤维细胞生长因子受体 1，是酪氨酸激酶受体家族成员之一，结合纤维细胞生长因子，调控细胞生长、移行和分化并维持稳态，参与细胞内多种重要信号途径。FGFR1 基因缺失或激活突变与斐弗综合征、Jackson-Weiss 综合征、AntleyBixler 综合征及常染色体显性 Kallmann 综合症，以及多种癌症的发生发展相关。 |
| FGFR2 | FGFR1、FGFR2 和 FGFR3 基因分别位于 10 号染色体、4 号染色体和第 19 号染色体上。他们编码的蛋白属于FGFR 家族，均为酪氨酸激酶受体。该蛋白家族成员的氨基酸序列高度保守，均由三个免疫球蛋白样的结构域，一个跨膜的螺旋结构域和一个具有酪氨酸激酶活性的胞内结构域组成。该类受体通过其胞外部分与 22 种功能特异的配体结合，受体依次发生二聚化合转磷酸作用，再通过 FRS2 和 PLC-γ 激活 MAPK、PI3K/AKT 和 Stat依赖型等信号通对细胞的分裂、分化、凋亡等进行调控。FGFR1、FGFR2、FGFR3 基因的突变以点突变、异位突变，扩增突变为主，且突变与癌症的发生、发展密切相关。目前在前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌等尤其是鳞状细胞癌 (肺鳞癌、食管鳞状细胞癌、口腔鳞状细胞癌) 均已发现突变的 FGFR1 基因。FGFR2 基因突变也已在多种癌种中报道，如子宫内膜癌、胃癌等。此外 FGFR3 与 TACC3 的融合突变已在的恶性胶质瘤和的膀胱癌等癌种发现。 |
| FGFR3 | 成纤维细胞生长因子受体家族 (Fibroblast Growth Factor Receptor)，属于一类新的受体激酶家族，它包括由四种密切相关的基因所编码的四种受体亚型 (FGFR-1，2，3 和 4) 及一些异构分子，它们通过与成纤维细胞生长因子 (FGF) 和硫酸乙酰肝素形成三元复合物，进而引发一系列的信号传导途径，参与调节生物体内的生理过程。FGFR 表达失控会导致许多疾病的发生，其中最典型的就是肿瘤的发生和转移瘤的增长。而大量的骨骼疾病都与 FGFR 的基因突变有关。FGFR3 突变激活会导致一些常染色体显性遗传疾病如致死性侏儒症、软骨发育不全等。 |
| IDH1 | IDH1位于胞浆和过氧化物酶体内，编码三羧酸循环中的异柠檬酸脱氢酶1，该酶水解异柠檬酸盐为α-酮戊二酸，并产生三羧酸循环中NADPH，调控组蛋白和DNA突变。基因发生突变后，会导致IDH将α-酮戊二酸转变成一种称作r-2-羟戊二酸的不同寻常的代谢产物。研究表明，这种代谢产物能产生竞争，由此降低了α-酮戊二酸依赖性酶的活性，导致染色质高度甲基化，干扰细胞分化，导致未成熟细胞增殖，引起癌症发生。 |
| IDH2 | 异柠檬酸脱氢酶（IDH）是三羧酸循环中的一种关键性限速酶，催化异柠檬酸氧化脱羧生成α-酮戊二酸（α-KC）及CO2，为细胞新陈代谢提供能量和生物合成的前体物质。IDH基因家族有三种异构酶（IDH1，IDH2 和IDH3）。 |
| JAK2 | JAK2是一个原癌基因，激活了JAK2/STAT信号通路，参与了肿瘤的发生、发展、血管新生、侵袭和转移等多个环节，参与II型细胞因子受体家族的信号转导，是催乳素受体组成成分，为机体响应γ干扰素所必需。 |
| KIT | C-KIT基因位于人染色体4q11-21，属于原癌基因，其cDNA全长共5230bp，含有21个外显子，编码一个145KD的跨膜酪氨酸激酶受体（RTK）蛋白，命名CD117。第1号外显子编码起始密码子和信号肽，第2-9号密码子编码膜外配体结构域，第10号外显子编码疏水跨膜结构域，第11-20号外显子编码膜内结构域。其中11号外显子编码近膜区段。C-KIT受体属于III型RTK家族，分布于细胞表面，可以用CD117单克隆抗体检测，与血小板衍生生长因子受体（PDGFR）有很强的同源性。 |
| 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 RASp21 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，RASp21 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。 |
| MLH1 | MLH1是人类错配修复基因（MMR）家族中的一个重要基因。MMR对保持遗传信息的完整性和稳定性，避免遗传突变的产生具有重要作用。MLH1的功能缺陷被认为是肿瘤发病的重要机制之一。MMR基因变异是结直肠癌、食管癌、胃癌等肿瘤的诊断与预后分子的分子标记。 |
| MSH2 | MSH2是人类错配修复基因（MMR）家族中的一个重要基因。MMR对保持遗传信息的完整性和稳定性，避免遗传突变的产生具有重要作用。MSH2的功能缺陷被认为是肿瘤发病的重要机制之一。MMR基因变异是结直肠癌、食管癌、胃癌等肿瘤的诊断与预后分子的分子标记。 |
| MSH6 | MSH6是人类错配修复基因（MMR）家族中的一个重要基因。MMR对保持遗传信息的完整性和稳定性，避免遗传突变的产生具有重要作用。MSH6的功能缺陷被认为是肿瘤发病的重要机制之一。MMR基因变异是结直肠癌、食管癌、胃癌等肿瘤的诊断与预后分子的分子标记。 |
| MTOR | 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）是一种丝/苏氨酸蛋白激酶，在细胞生长、增殖、分化、细胞周期调控等多个方面起到重要作用。近年来发现mTOR相关的信号通路复杂且涉及面广泛，其中多个元素的调控异常都与肿瘤的发生密切相关。mTOR抑制剂能够抑制由于该信号通路异常引起的癌基因的转化、肿瘤的生长和肿瘤血管生成。 |
| NF1 | NF1基因是最早被发现的肿瘤抑制基因之一，它是一个GAP蛋白（GTPase-activating protein）。NF1基因缺失突变会提高RAS蛋白的活性，后者通过RAS介导的信号转导途径导致细胞的过度生长、增殖和癌变。大约一半的神经纤维瘤患者具有NF1基因缺失突变。携带NF1基因缺失突变的肿瘤患者可能对PI3K或MEK信号通路抑制剂（如PD0325901）敏感。 |
| 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（http://gan.sagepub.com/content/2/3/216.full），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（PMID:15731001;PMID:12728271）。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（PMID:22020205）。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（PMID:12652644），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（PMID:8325889）。在生物学上，TrkAI 被认为是神经母细胞瘤中的肿瘤抑制因子（PMID:19734938），而 TrkAII 的特征在于增强与神经营养因子的结合亲和力（PMID:7972023）。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（Farina 等，2009）。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（PMID:19564412），并促进遗传不稳定性（PMID:19564412）。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（PMID:25527197）。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（PMID:18289031）。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（PMID:25527197）。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（PMID:22465479）。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。 |
| PDGFRA | PDGFR是分子量为180kD的单链膜糖蛋白，细胞外配体结合区含5个免疫球蛋白样结构域，具保守的半胱氨酸残基，单一跨膜片段；胞内的酪氨酸激酶区断裂处，为亲水氨基酸插入序列。受体分子由α，β两种亚基组成，成熟后的PDGFR以二聚体稳态形式（αα，αβ，ββ）与配体PDGF相应异构体（PDGF-AA，AB，BB）结合。结直肠癌组织中PDGFRα和PDGFRβ均有表达分布，PDGFRα分布于结直肠正常组织、息肉组织及肿瘤组织上；PDGFRβ表达于肿瘤细胞、肿瘤间质细胞和微血管细胞（包括微血管周细胞）上。 |
| 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（例如表皮生长因子受体（EGFR））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（PMID:16453012）。 |
| PMS2 | DNA错配修复系统由一系列特异性修复DNA碱基错配分子组成,是人体修复DNA碱基错配的安全保障系统。DNA错配修复基因（主要是MLH1、MSH2、MSH6、PMS1、PMS2）的突变或甲基化，均会导致细胞DNA错配修复功能的缺陷，产生遗传不稳定性和肿瘤易感性。错配修复基因突变还可能与肿瘤免疫检测点抑制剂类药物敏感性有关。 |
| 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。 |
| RB1 | 视网膜母细胞瘤基因1（Retinoblastomal，RB1）是人类发现的第一个抑癌基因，因为最初在视网膜母细胞瘤中发现，所以命名为视网膜母细胞瘤基因1。RB1作为一种负性调控因子在细胞周期中有重要作用，通过与转录因子E2F结合来调控细胞的增殖。研究还发现RB1在抗细胞凋亡中也扮演着重要的角色，RB1 的敲除可以增强抗肿瘤药物导致细胞死亡的敏感性。RB1的这种双重作用提示其可能是恶性肿瘤的发病原因，并且可能成为肿瘤进展及临床治疗效果的预测指标。 |
| RET | RET（Rearranged During Transfection）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（PMID:8018563）。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（PMID:15982921）。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（PMID:19934298;PMID:19028457）。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（PMID:21847121），并且通过IL-6R与ERa间的cross-talk在ER+乳腺癌中调控肿瘤的生长和转移（PMID:21251878;PMID:23868506）。 |
| 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）。C-ROS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（PMID:18778756;PMID:22500682）。然而，c-ROS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（PMID:22500682;PMID:8999820）。c-ROS的1861个N-末端密码子构成非常大的细胞外结构域，而c-ROS的C-末端结构域的464个残基构成细胞质结构域（PMID:2352949;PMID:22500682）。C-ROS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c-ROS的细胞质激酶结构域与其他N末端伴侣基因融合（PMID:22500682）。虽然已经显示许多下游信号蛋白与 c-ROS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（PMID:8999820;PMID:11094073;PMID:11799110;PMID:12646574;PMID:22500682）。 |
| STK11 | STK11是一个肿瘤抑制基因。STK11负调控mTOR信号通路，其蛋白功能缺失或失活会导致信号通路持续激活。多项研究显示，STK11缺陷型肿瘤mTOR信号通路激活，从而可能对mTOR抑制剂敏感。STK11也是AMPK信号通路的上游激酶。STK11 激活AMPK，可在能量和营养缺乏的时，起到抑制细胞生长的作用。 |
| TP53 | TP53基因是一种抑癌基因，修复DNA损伤，在DNA所受的损伤无法修复时，启动细胞进入凋亡程序。TP53还具有阻止血管新生的功能。双等位基因失活或者突变可能作为某些肿瘤的预后标志。TP53基因突变还与肿瘤患者对细胞周期抑制剂（如 Wee1 抑制剂）、p53特异性的基因治疗或免疫治疗的疗效有关。 |
| TSC1 | TSC1基因的表达产物（TSC1）与TSC2基因的表达产物（TSC2）结合，形成 TSC1/TSC2 复合物。TSC1/TSC2复合物通过其GTPase活化蛋白活性负调控Rheb，而间接地抑制 mTOR。抑癌基因TSC1或TSC2 突变可导致TSC1/TSC2复合物功能丢失，最终引起mTOR的异常活化和不受控制的细胞生长和细胞增殖。携带 TSC1失活突变的肿瘤患者可能对mTOR通路抑制剂敏感。 |
| TSC2 | TSC1基因的表达产物（TSC1）与TSC2基因的表达产物（TSC2）结合，形成 TSC1/TSC2 复合物。TSC1/TSC2复合物通过其GTPase活化蛋白活性负调控Rheb，而间接地抑制 mTOR。抑癌基因TSC1或TSC2 突变可导致TSC1/TSC2复合物功能丢失，最终引起mTOR的异常活化和不受控制的细胞生长和细胞增殖。携带 TSC1失活突变的肿瘤患者可能对mTOR通路抑制剂敏感。 |
| VHL | VHL蛋白的主要抑癌功能是调节HIFα的表达，多种VHL致病性变异能影响VHL蛋白和HIF互作。研究显示，VHL野生型的肿瘤检测不到HIFα蛋白表达，然而VHL缺失的肿瘤组织中可以同时检测到HIF1α和HIF2α蛋白或者只检测到HIF2α；其中只表达 HIF2α 蛋白的肿瘤较同时表达HIF1α和HIF2α蛋白的肿瘤细胞的MYC活性以及生存能力更强。肾透明细胞癌（ccRCC）中VHL体细胞变异比例接近91%。其中体细胞变异中有55%为移码突变或无义突变，32%为错义突变。移码突变或无义突变很可能会导致VHL蛋白功能丧失，错义突变会对 VHL蛋白完整性以及VHL蛋白与HIF的互作造成影响。5-30%的散发性ccRCC发现VHL基因甲基化导致的VHL基因沉默，散发性ccRCC中杂合性缺失发生比例接近98%。视网膜血管母细胞瘤和中枢神经系统血管母细胞瘤 VHL体细胞变异频率为40%。接近10%的散发性嗜铬细胞瘤携带VHL胚系遗传突变，但是VHL体细胞变异较少。TCGA（2018）数据库显示，VHL基因变异在肾透明细胞癌中出现的频率约为25.5%（N=98）到79.5%（N=78）。VHL Q164L变异使VHL因第164位编码子谷氨酰胺变为亮氨酸。该变异位于VHL蛋白与延伸因子BC复合体相互作用区域（UniProt.org）。功能研究显示，该变异同位点的Q164R变异导致VHL蛋白稳定性降低，容易降解，提示VHL Q164L变异可能影响VHL蛋白的稳定性。曾在肾透明细胞癌患者中检测到VHL Q164L变异（COSM30288）。 |

免疫抑制药物列表

**免疫抑制药物列表**

**· 以下为常见市售免疫抑制药物列表。**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **癌种** | **中文名** | **商品名** | **英文名** | **指导来源** | **国内是否上市** |
| 小细胞肺癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 小细胞肺癌 | 度伐利尤单抗 | 英飞凡 | Durvalumab | CASPIAN研究 | 是 |
| 小细胞肺癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | FDA | 是 |
| 小细胞肺癌 | 阿特珠单抗 | 泰圣奇 | Atezolizumab | NMPA | 是 |
| 非小细胞肺癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA/NMPA | 是 |
| 非小细胞肺癌 | 卡瑞利珠单抗 | 艾瑞卡 | Camrelizumab | WCLC | 是 |
| 非小细胞肺癌 | 度伐利尤单抗 | 英飞凡 | Durvalumab | FDA/NMPA | 是 |
| 非小细胞肺癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | NMPA | 是 |
| 非小细胞肺癌 | 阿特珠单抗 | 泰圣奇 | Atezolizumab | FDA | 是 |
| 鳞状非小细胞肺癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA/NMPA | 是 |
| 鳞状非小细胞肺癌 | 度伐利尤单抗 | 英飞凡 | Durvalumab | FDA/NMPA | 是 |
| 鳞状非小细胞肺癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | FDA | 是 |
| 鳞状非小细胞肺癌 | 阿特珠单抗 | 泰圣奇 | Atezolizumab | FDA | 是 |
| 胃癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 胃癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | 日本厚生劳动省 | 是 |
| 结直肠癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 结直肠癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | CSCO指南 | 是 |
| 黑色素瘤 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA/NMPA | 是 |
| 黑色素瘤 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | NCCN指南/FDA | 是 |
| 黑色素瘤 | 特瑞普利单抗 | 拓益 | Toripalimab | NMPA | 是 |
| 子宫内膜癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 膀胱癌 (尿路上皮癌） | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | NCCN指南/FDA | 是 |
| 膀胱癌 (尿路上皮癌） | 度伐利尤单抗 | 英飞凡 | Durvalumab | FDA | 是 |
| 膀胱癌 (尿路上皮癌） | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | FDA | 是 |
| 膀胱癌 (尿路上皮癌） | - | - | Avelumab | FDA | 否 |
| 膀胱癌 (尿路上皮癌） | 阿特珠单抗 | 泰圣奇 | Atezolizumab | NCCN指南/FDA | 是 |
| 三阴性乳腺癌 | 阿特珠单抗 | 泰圣奇 | Atezolizumab | FDA/NCCN指南 | 是 |
| 霍奇金淋巴瘤 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 霍奇金淋巴瘤 | 信迪利单抗 | 达伯舒 | Sintilimab | NMPA | 是 |
| 霍奇金淋巴瘤 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | FDA | 是 |
| 霍奇金淋巴瘤 | 卡瑞利珠单抗 | 艾瑞卡 | Camrelizumab | NMPA | 是 |
| 霍奇金淋巴瘤 | 替雷利珠单抗 | 百泽安 | Tislelizumab | NMPA | 是 |
| 胃食管交界处癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 食管癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | CSCO食管癌诊疗指南 | 是 |
| 食管癌 | 卡瑞利珠单抗 | 艾瑞卡 | Camrelizumab | CSCO食管癌诊疗指南 | 是 |
| 食管癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | 日本厚生劳动省 | 是 |
| 肝癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 肝癌 | 卡瑞利珠单抗 | 艾瑞卡 | Camrelizumab | NMPA | 是 |
| 肝癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | FDA | 是 |
| 皮肤鳞状细胞癌 | 西米普利单抗 | - | Cemiplimab | FDA | 否 |
| 默克尔细胞癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 默克尔细胞癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | FDA | 是 |
| 默克尔细胞癌 | - | - | Avelumab | FDA | 否 |
| 肾癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | CSCO指南 | 是 |
| 肾癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | CSCO指南 | 是 |
| 肾癌 | - | - | Avelumab | FDA | 否 |
| 头颈部肿瘤（非鼻咽） | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 头颈部肿瘤（非鼻咽） | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | FDA | 是 |
| 鼻咽癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | 临床研究 | 是 |
| 鼻咽癌 | 卡瑞利珠单抗 | 艾瑞卡 | Camrelizumab | 临床研究 | 是 |
| 鼻咽癌 | 纳武单抗 | 欧狄沃 | Nivolumab | 临床研究 | 是 |
| 鼻咽癌 | 特瑞普利单抗 | 拓益 | Toripalimab | 临床研究 | 是 |
| 卵巢癌/输卵管癌/原发腹膜癌 | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |
| 泛肿瘤（MSI-H） | 派姆单抗 | 可瑞达 | Pembrolizumab | FDA | 是 |

经典肿瘤分子信号通路

**经典肿瘤分子信号通路**

|  |  |
| --- | --- |
| **受体酪氨酸激酶信号通路** | |
| 相关基因 | ABL1、ABL2、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ARAF、BCR、BRAF、BRD4、 CBL、CDKN1A、CDKN1B、CRKL、CSF1R、DDR2、EGF、EGFR、EPHA3、EPHA5、ERBB2、ERBB3、ERBB4、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT1、FLT3、FLT4、HGF、HRAS、IRS2、KIT、KRAS、MAP2K1、MAP2K2、MAPK1、MET、MTOR、MYC、NF1、NRAS、NRG1、NTRK1、NTRK3、PDGFRA、PDGFRB、 PDK1、PIK3CA、PIK3CB、PIK3R1、PIK3R2、PLCG2、PRKAR1A、PTEN、PTPN11、RAC1、RPTOR、SYK |
| 通路简介 | 受体酪氨酸激酶（RTKs）是一类催化 ATP 的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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **丝裂原活化蛋白激酶信号通路** | |
| 相关基因 | AKT1、AKT2、AKT3、ARAF、AXL、BRAF、CASP7、CRKL、CXCR4、EGFR、FGFR1、 FGFR2、FGFR3、FGFR4、GNA11、GNAQ、GNAS、HNF1A、HRAS、KRAS、LRRK2、MAP2K1、MAP2K2、MAP3K1、MAPK1、MITF、MTOR、MYC、NF1、NTRK1、NRAS、PDGFRA、PDGFRB、RAC1、RAC2、RAF1、RARA、RB1、SRC、TP53、TSC2 |
| 通路简介 | 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/γ/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，p38MAPK 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。 |
| 相关药物 | BRAF抑制剂维罗非尼（Vemurafenib）、达拉非尼（Dabrafenib）及MEK抑制剂曲美替尼（Trametinib）、Cobimetinib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。 |
| **PI3K/AKT/mTOR信号通路** | |
| 相关基因 | AKT1、AKT2、AKT3、AXL、BCL2、BRCA1、BRAF、CBL、CCND1、CCND2、CCND3、CCNE1、 CDK4、CDK6、CDKN1A、CDKN1B、CRKL、CSF1R、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT1、FLT4、HGF、HRAS、IL7R、IRS2、JAK1、JAK2、JAK3、KIT、KRAS、MAP2K1、MAP2K2、MCL1、MDM2、MET、MTOR、MYC、NRAS、PDGFRA、PDGFRB、PDK1、PIK3CA、PIK3CB、PIK3R1、PIK3R2、PTEN、RAC1、RAF1、RHEB、RICTOR、RNF43、RPS6KB1、RPTOR、STK11、SYK、TLR4、TP53、TSC1、 TSC2、VEGFA |
| 通路简介 | 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mTORC l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。 |
| 相关药物 | 相关的治疗药物mTOR抑制剂依维莫司（Everolimus）及替西罗莫司（emsirolimus）已被 FDA 批准用于晚期肾细胞癌的治疗；PI3K抑制剂copanisib已获得FDA批准用于滤泡淋巴瘤的治疗。 |
| **eIF4E和p70 S6激酶调节信号通路** | |
| 相关基因 | GNA11、GNAS、MTOR、PDK1、PTEN、RICTOR、TSC1、TSC2 |
| 通路介绍 | 真核起始因子4E（eIF4E）可以与eIF4A和eIF4G共同组成eIF4F复合物，P70S6K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p38MAPK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。p70S6K 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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **G蛋白偶联受体信号通路** | |
| 相关基因 | AXL、CXCR4、GNA11、GNAQ、GNAS、OPRM1、PTCH1、SOX10、SRC |
| 通路介绍 | 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/γ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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **SAPK/JNK信号级联通路** | |
| 相关基因 | AXL、CRKL、GNA11、GNAQ、HNF1A、RAC1、SMAD4、STAT3 |
| 通路简介 | JNK是c-Jun氨基末端激酶（c-Jun Nterminal 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。 |
| 相关药物 | 无 |
| **细胞周期信号通路** | |
| 相关基因 | ABL1、ATM、ATR、AURKA、AURKB、BRCA1、CCND3、CCNE1、CDK4、CDK6、CDK8、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2A、CDKN2B、CHEK1、CHEK2、CREBBP、DHFR、ERCC1、FBXW7、GSTP1、HDAC1、MDM2、MSH2、MSH6、MYC、RAD50、RB1、RRM1、SLC19A1、SMAD4、TERT、TOP1、TP53、TYMS、XPO1、XRCC1 |
| 通路介绍 | 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：G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。 |
| 相关药物 | CDK4/6抑制剂Palbociclib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。而RB1基因功能的缺失可能导致CDK抑制剂敏感性降低 |
| **免疫相关信号通路** | |
| 相关基因 | GNA11、GNAS、MTOR、PDK1、PTEN、RICTOR、TSC1、TSC2 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 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CTLA4抑制剂Ipilimumab、PD-1抑制剂Nivolumab、Pembrolizumab以及PD-L1抑制剂阿塔珠单抗、Avelumab、Durvalumab已被FDA批准用于相关疾病的治疗。 |
| **TGF-β信号通路** | |
| 相关基因 | AR、CDKN2B、CREBBP、MYC、ROCK1、SMAD4 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 无 |
| **NF-κB信号通路** | |
| 相关基因 | AKT1、AKT2、AKT3、ATM、BCL2、CASP7、MAP3K1、MYD88、NTRK1、PIK3CA、PIK3CB、PIK3R1、PIK3R2、PRKAR1A、SMARCA4、SMARCB1、TP53 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **Jak-STAT信号通路** | |
| 相关基因 | AKT1、AKT2、AKT3、AXL、BCL2、CBL、CCND1、CREBBP、CRLF2、CXCR4、EGFR、IL7R、JAK1、JAK2、JAK3、 MPL、MTOR、MYC、PIK3CA、PIK3CB、PIK3R1、PIK3R2、PTPN11、SRC、STAT3 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **细胞骨架调节及囊泡运输信号通路** | |
| 相关基因 | ACTG1、APC、BAP1、EML4、GOPC、PTEN、RAC1、RHOA、ROCK1、SRC、STAT3 |
| 通路介绍 | 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 的过表达。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 Rh 蛋白的表达异常，且与预后不良密切相关。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **VEGF和血管生成信号通路** | |
| 相关基因 | AKT1、AKT2、AKT3、CBL、EGFR、HGF、HRAS、KRAS、MAP2K1、MAP2K2、MTOR、NRAS、PIK3CA、PIK3CB、PIK3R1、PIK3R2、 RAC2、RAF1、SRC、VEGFA、VHL |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 一些抗体类药物如抗VEGF抗体-贝伐单抗（Bevacizumab)，VEGFR2 酪氨酸激酶抑制剂如乐法替尼（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。 |
| **DNA损伤修复信号通路** | |
| 相关基因 | ATM、ATR、BARD1、BRCA1、BRCA2、CCND1、CCND2、CCND3、CCNE1、CDK4、CDK6、CDK12、CDKN1A、CDKN2A、CHEK1、CHEK2、 DPYD、ERCC1、EZH2、KMT2C、MDM2、MDM4、MLH1、MSH2、MSH6、MUTYH、NPM1、PALB2、PMS1、PMS2、PTEN、RAD50、RRM1、 SF3B1、SLC19A1、SMARCA4、TMPRSS2、TP53、TSC2、TYMS、U2AF1、XRCC1 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **核受体信号通路** | |
| 相关基因 | ABCC3、ABCB1、ABCC2、AR、CYP2B6、CYP2C9、CYP2E1、CYP3A4、FOXL2、SRC |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **细胞凋亡信号通路** | |
| 相关基因 | AKT1、AKT2、AKT3、ATM、ATR、BCL2、CASP7、ERG、MAP3K1、NTRK1、PDK1、PIK3CA、PIK3CB、PIK3R1、PIK3R2、PRKAR1A、 PTEN、SRC、STAT3、TOP1、TP53 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **细胞代谢信号通路** | |
| 相关基因 | ABCC3、ABCB1、ABCC1、ABCC2、ABCC4、ABCC6、ABCG2、AKT1、AKT2、 AKT3、ARID1A、ATIC、CBR1、CBR3、CCND1、CDA、CDK8、COMT、CXCR4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP3A4、 DHFR、DNMT3A、DPYD、ENOSF1、EPHX1、FAT1、FBXW7、FOXA1、GGH、GNA11、GNAQ、GNAS、GSTA1、GSTM3、GSTP1、HDAC4、HNF1A、IDH1、IDH2、IRS2、MED12、MTHFR、MTOR、MYC、NAT2、PIK3CA、PIK3CB、PIK3R1、RPTOR、SLC10A2、SMARCB1、TSC2、UGT1A9 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **Hippo信号通路** | |
| 相关基因 | AXIN1、CCND1、CCND2、CCND3、CDH1、CTNNB1、MYC、NF2、SMAD4、TP53 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 无 |
| **干细胞标记和分化信号通路** | |
| 相关基因 | APC、AXL、CBL、EZH2、GNA11、GNAS、HNF1A、MITF、SMAD4 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 无 |
| **Wnt信号通路** | |
| 相关基因 | APC、AR、AXIN1、CCND1、CCND2、CCND3、CDK8、CREBBP、CTNNB1、GNA11、GNAS、HNF1A、LRRK2、MED12、MITF、MYC、PTCH1、RAC1、RAC2、ROCK1、SMAD4、SMARCA4、SRC、TERT、TP53、XPO1 |
| 通路介绍 | 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信号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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **Hedgehog信号通路** | |
| 相关基因 | GNAS、GLI1、GNA11、GNAQ、PTCH1、PTCH2、SMO、XPO1 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 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。 |
| **表观遗传修饰信号通路** | |
| 相关基因 | ARID1A、ARID2、BRD4、DNMT3A、EZH2、HDAC1、HDAC4、KMT2C、MED12、SMARCA4、SMARCB1 |
| 通路介绍 | 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。 |
| 相关药物 | 目前，许多针对表观遗传调控关键分子的靶向药物，如HDAC抑制剂，正在进行临床试验。 |

参考资料

**参考资料**

**· 部分药品说明书**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

rastuzumab\_Revised:03/2016

**· NCCN指南**

NCCN Guideline:Acute Lymphoblastic Leukemia(2020.V1)

NCCN Guideline:Anal Carcinoma（2020.V1）

NCCN Guideline:Cutaneous Melanoma（2020.V1）

NCCN Guideline:Acute Myeloid Leukemia（2020.V3）

NCCN Guideline:AIDS-Related Kaposi Sarcoma （2020.V1）

NCCN Guideline: B-cell Lymphomas（Version 1.2020）

NCCN Guideline:Bladder Cancer (2020.V3)

NCCN Guideline:Breast Cancer (2020.V3)

NCCN Guideline:Central Nervous System Cancers（2020.V1）

NCCN Guideline:colon cancer（2020.V2）

NCCN Guideline:cervical cancer（2020.V1）

NCCN Guideline:Head and Neck Cancers（2020.V1）

NCCN Guideline:Hodgkin Lymphoma （2020.V1）

NCCN Guideline:Chronic Myeloid Leukemia (2020.V3)

NCCN Guideline:Dermatofibrosarcoma Protuberans（2020.V1）

NCCN Guideline:Malignant Pleural Mesothelioma（2020.V1）

NCCN Guideline:Merkel Cell Carcinoma（2020.V1）

NCCN Guideline:Multiple Myeloma (2020.V1)

NCCN Guideline: Non-Small Cell Lung Cancer（2020.V3）

NCCN Guideline: Occult Primary（2020.V2）

NCCN Guideline: Older Adult Oncology（2020.V1）

NCCN Guideline: Pancreatic Adenocarcinoma（2020.V1）

NCCN Guideline: penile cancer（2020.V1）

NCCN Guideline: Primary Cutaneous Lymphomas （2020.V1）

NCCN Guideline: Rectal Cancer (2020.V2)

NCCN Guideline: Small Cell Lung Cancer（2020.V3）

NCCN Guideline: Squamous Cell Skin Cancers（2020.V1）

NCCN Guideline: Systemic Light Chain Amyloidosis（2020.V1）

NCCN Guideline: T-Cell Lymphomas（2020.V1）

NCCN Guideline: Testicular Cancer（2020.V2）

NCCN Guideline: Thymomas and Thymic Carcinomas (2020.V1)

NCCN Guideline: uterine neoplasms（2020.V1）

NCCN Guideline: Cancer in People Living with HIV(2020.V1)

NCCN Guideline: Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma（2020.V4）

NCCN Guideline: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic （2020.V1）

NCCN Guideline: Gestational Trophoblastic Neoplasia（2020.V1）

NCCN Guideline: Ovarian Cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer（2020.V1）

NCCN Guideline: Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (2020.V2)

NCCN Guideline: Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas（2020.V1）

NCCN Guideline: Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma)（2020.V1）

NCCN Guideline: Waldenström’s Macroglobulinemia /Lymphoplasmacytic Lymphoma （2020.V1）

**· 会议及临床共识意见**

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

DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-CT079 American Association for Cancer Research (AACR)(2019)

American Society of Clinical Oncology (ASCO)(2020) Annals of Oncology(2019)27(6):416-454

Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr P3-10-27 Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr P3-10-09

ASHmeeting, Dec2018 ,abstract#781 J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 514)

J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr e21114) J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 2002)

J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr e24292) J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 6006)

J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 7555) J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstract 7502)

J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 1012) J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3528)

J Clin.Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8510) J Clin Oncol 36, 2018 (suppl:abstr LBA3503)

J Clin Oncol 36, 2018 (suppl:abstr 3502) J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 591)

J Clin Oncol 37, 2019(suppl; abstr 142) J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9008)

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） 2019 ESMO 临床实践指南：甲状腺癌的诊断，治疗和随访

2019 ESMO 临床实践指南：皮肤黑色素瘤的诊断、治疗与随访

2020 ESMO 临床实践指南：边缘区淋巴瘤的诊断，治疗和随访

2019 ESMO 临床实践指南：遗传性胃肠道肿瘤的诊断，治疗和随访

2018 ESMO 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）》

3