肝胆肿瘤分子诊断临床应用专家共识（2020，中国）相关指标

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 基因或标志物 | 检测意义 | 检测结果 |
| **靶向治疗相关的分子标志物** | | |
| VEGFA | VEGFA基因属于PDGF/VEGF生长因子家族。它编码一种肝素结合蛋白，并能诱导血管内皮细胞的增殖和迁移，是生理和病理状态下血管生成所必须。基于FISH结果估计，肝细胞癌患者中VEGFA扩增率为7%~11%，高VEGFA血浆水平与较差的生存期相关。一项回顾性临床研究提示，携带VEGFA基因扩增的晚期肝细胞癌患者，对索拉非尼治疗有较好的反应性。 |  |
| KRAS | 携带RAS基因突变的肝细胞癌患者与RAS野生型相比，对索拉非尼与Refametinib联合治疗有更好的临床反应性。 |  |
| NRAS |  |
| HRAS |  |
| MET | 在多种恶性肿瘤中，MET基因的突变或者扩增，会持续激活c-MET信号，使细胞增殖失控并促进肿瘤转移。MET突变在肝细胞癌种的发生频率约为1.89%；在胆管癌（CCA）中的突变频率约为1.44%。肝细胞癌患者的肿瘤组织中c-MET表达水平较高，并与索拉非尼的耐药相关；高表达c-MET的肝细胞癌细胞中，卡博替尼能够高效抑制MET活性，抑制血管生成、细胞增殖、细胞迁移和侵袭，促进细胞凋亡。 |  |
| TP53 | 晚期肝细胞癌患者肿瘤组织中可检测到TP53（35%）和WNT/β-catenin信号通路突变（45%），并且表现为相互独立的分子亚型。TP53在早期复发与无早期复发患者存在差异（P=0.057）。WNK2，RUNX1T1、CTNNB1、TSC1与肝细胞癌患者根治性切除术后早期肿瘤复发相关。目前国内外尚无批准靶向TP53基因的抗肿瘤药物，但WEE1抑制剂AZD1775在TP53突变的实体瘤患者中正在开展临床试验。 |  |
| WNK2 |  |
| RUNX1T1 |  |
| CTNNB1 |  |
| TSC1 |  |
| FGF19 | 5%~14%的肝细胞癌中存在FGF19、CCND1异常，且其高表达水平和患者不良预后相关。CCND1与FGF19共享基因组基因座，常在癌症中扩增。2019 ASCO报道，高选择性的共价FGFR4抑制剂（H3B-6527）对于肝细胞癌的治疗耐受性良好，可使FGF19信号传导发生变异的肝细胞癌/肝内胆管癌（ICC）患者获益。 |  |
| IDH1 | IDH基因突变见于胶质瘤、急性髓细胞性白血病、ICC的多种癌症。IDH1/IDH2突变在ICC中的出现频率约为10%~23%。IDH基因突变与ICC患者预后显著相关，突变型患者3年存活率为33%，而野生型患者3年存活率为81%。2019 ESMO报道，IDH抑制剂Ivosidenib治疗CCA的III期临床试验结果显示，与安慰剂相比，Ivosidenib显著改善晚期IDH1突变的CCA患者的无进展生存期，总生存期也有获益。 |  |
| IDH2 |  |
| PIK3CA | PI3K/mTOR信号通路是肝胆肿瘤中最重要的信号通路之一。在肝细胞癌中，PIK3CA突变频率约为4%，PTEN缺失突变频率约为4%~7.5%。临床研究提示，PI3K、Akt和mTOR抑制剂可以作为PIK3CA突变的肿瘤患者潜在的治疗靶点。多种PI3K抑制剂，包括Buparlisib、Taselisib和Apitolisib等正在PIK3CA激活变异、PTEN突变的肝胆系统肿瘤中开展临床试验。依维莫司作为一线单一疗法在晚期胆道肿瘤中表现出了较好的临床效果。另有研究认为，PTEN缺失可能与PD-1/PD-L1抑制剂耐药相关，但尚需进一步的临床验证。 |  |
| PTEN |  |
| STK11 |  |
| TSC1 |  |
| TSC2 |  |
| MTOR |  |
| HRD | 同源重组修复缺陷是DNA损伤修复的机制之一。当某个或多个同源重组修复基因发生变异时，可能导致HRD。同源重组修复通路涉及的基因包括BRCA1/2，PALB2，ATM，ATR，CHEK1/2，BARD1，BRIP1，MER11A，RAD51基因家族和FANC基因家族等。2018 ASCO一项实体瘤HRD与肿瘤突变负荷（TMB）相关性研究结果显示，HRD在肝细胞癌和CCA中的发生频率分别为28.7%和20.8%，靶向抑制PARP已成为BRCA1/2或PALB2基因缺陷肿瘤的潜在治疗策略。 | 详见本报告HRD章节 |
| FGFR1 | FGFR家族受体成员FGFR1-3编码成纤维细胞生长因子受体1-3，FGF/FGFR激活突变、扩增或基因融合会导致FGFR持续激活，促进多种肿瘤进展。11%的ICC和3%的胆囊癌可检测到FGFR1-3基因变异。在11%~45%的CCA中检测到FGFR2基因融合，常见形式主要有FGFR2-ZMYM4，FGFR2-BICC1融合等。FDA已批准将厄达替尼、仑伐替尼、瑞戈非尼、普纳替尼、培唑帕尼等多种FGFR的激酶抑制剂用于肿瘤的临床治疗。晚期/转移性或手术无法切除的CCA患者II期临床试验显示，FGFR2基因易位的CCA患者Pemigatinib临床治疗效果显著。另一FGFR抑制剂BGJ398在FGFR变异的晚期CCA患者中开展的II期临床试验显示，客观缓解率为14.8%，疾病控制率为75.4%，中位无进展生存期5.8个月。普纳替尼、瑞戈非尼在胆道肿瘤中的临床试验也在进行中。 |  |
| FGFR2 |  |
| FGFR3 |  |
| ERBB2 | ERBB2基因(又名HER2)，属于人类表皮生长因子受体家族。该家族包括4个成员：EGFR、HER2、HER3、HER4，均编码跨膜受体酪氨酸激酶，参与生长因子介导的致癌信号级联放大传递。HER2基因突变在CCA中发生频率约为3.9%，在胆囊癌中约为11%。研究显示，HER2在胆囊上皮中的持续表达能够导致腺癌的发生。回顾性研究发现，HER2基因扩增或过表达的胆囊癌患者（8例）使用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和拉帕替尼治疗，3例为病情稳定，4例为病情缓解，1例为完全缓解。1例HER2过表达的转移性胆囊癌患者使用曲妥珠单抗治疗后，其病情缓解持续时间为4个月；1例携带HER2扩增的转移性CCA患者经曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗后，临床疗效显著。 |  |
| BRAF | BRAF为编码RAF蛋白激酶的家族成员之一，主要参与MAP激酶级联反应，该信号激活能够促进细胞增殖、生存、迁移和分化。据报道，胆道肿瘤中的BRAF突变频率差异很大；胆囊癌的变异频率为0~33%，CCA的变异频率为0~22%。FDA批准达拉非尼、维莫非尼和Encorafenib，以及MEK抑制剂曲美替尼、卡博替尼和Binimetinib等BRAF抑制剂单药或联合治疗多种携带BRAF V600位点突变的肿瘤。BRAF V600E突变还与BRAF抑制剂（维莫非尼、达拉非尼等）敏感性增强有关。达拉非尼联合曲美替尼治疗BRAF V600E突变的CCA患者，客观缓解率41%，且安全可耐受。 |  |
| **免疫治疗相关的分子标志物** | | |
| PD-L1 | PD-L1常见于表达在肿瘤细胞、巨噬细胞和树突状细胞表面，具有诱导免疫逃逸的功能。大量临床试验表明，组织中PD-L1表达阳性是免疫检查点抑制剂疗效评估和患者预后的重要分子标志物，但对于PD-L1检测阳性标准，不同癌种的不同抗体有不同的判断标准。目前，研究数据显示对该结果存在争议，而肝胆肿瘤中尚无明确结论。 |  |
| TMB | TMB是指肿瘤基因组中平均1Mb范围内所包含的体细胞蛋白编码区点突变、插入缺失等基因变异数量。高TMB与免疫检查点抑制剂治疗肿瘤较好的临床相应相关，这种获益可能与高TMB患者肿瘤细胞新抗原增加有关。晚期肝细胞癌患者TMB中位值约为4个突变/Mb，95%的患者TMB<10突变/Mb，6.89%样本TMB≥10突变/Mb。研究报道PD-1抑制剂治疗1例肝细胞癌患者(TMB=15突变/Mb，MSS)对纳武利尤单抗保持完全应答状态持续超过2年。另有个案报道也显示免疫联合治疗对PD-L1（+）/TMB-H的ICC患者疗效明显。 |  |
| MSI | MMR相关基因（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）的功能失活可导致MSI-H，表现为碱基插入或缺失产生的基因组中简单重复序列（微卫星）长度的改变。NCCN指南指出，对于不可切除和转移性CCA患者，推荐增加分子检测，包括MMR检测，并推荐帕博利珠单抗用于MSI-1/dMMR的ICC、肝外胆管癌（ECC）和胆囊癌患者。 |  |
| MLH1 | MMR相关基因(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)功能失活可导致MSI-H，表现为碱基插入或缺失产生的基因组中简单重复序列（微卫星）长度的改变。NCCN指南指出，对于不可切除和转移性CCA患者，推荐增加分子检测，包括MMR检测，并推荐帕博利珠单抗用于MSI-1/dMMR的ICC、肝外胆管癌(ECC)和胆囊癌患者。 |  |
| MSH2 |  |
| MSH6 |  |
| PMS2 |  |
| 特定基因变异 | 特定基因的突变可能影响肿瘤细胞逃避免疫监视的能力。在不同肿瘤中免疫相关的特定的基因变异，如STK11/LKB1、POLE的激活突变、B2M的杂合性缺失等，可预测免疫治疗应答率。Wnt/CTNNB1突变是肝细胞癌免疫排斥亚型的特征，具有Wnt-β-catenin通路突变的肝细胞癌患者对免疫检查点抑制剂治疗耐药，其患者中位生存期较短（突变患者为9.1个月，为突变患者15.2个月）。 | 详见本报告免疫治疗章节 |

专家推荐意见

所有标志物的检测，仅为肝胆肿瘤靶向和/或免疫治疗提供临床参考。由于肝胆肿瘤基因异质性、个体差异性、免疫微环境等多种影响因素存在，即使是由具有分子生物学背景、临床经验丰富的资深医师指导治疗，亦无法保证所有患者的临床获益。迫切需要开展多中心、大规模临床试验，以明确肝胆肿瘤靶向和/或免疫治疗过程中的有效分子标志物。