

（三）、靶向治疗解读说明

1.靶向治疗与驱动基因

靶向治疗药物是针对特定的肿瘤发生发展相关特定基因设计的药物。传统化疗主要针对快速分裂的细胞，既杀伤肿瘤细胞、又杀伤正常细胞，毒副作用大，而靶向治疗更精准的针对肿瘤特定特征或者肿瘤微环境，所以毒副作用相对较低。

实际临床应用中，靶向药初步可以分成针对肿瘤抗血管生成及多靶点相关的靶向药和针对肿瘤细胞特定基因变异的靶向药。抗血管生成及多靶点相关的靶向药现阶段大多没有特定的基因变异可以预测其疗效。针对肿瘤细胞特定基因变异的靶向药，一般情况下仅对该类突变患者有效。此类特定基因，包含在肿瘤驱动基因范畴中。

2.驱动基因及突变形式说明

（1）驱动基因说明

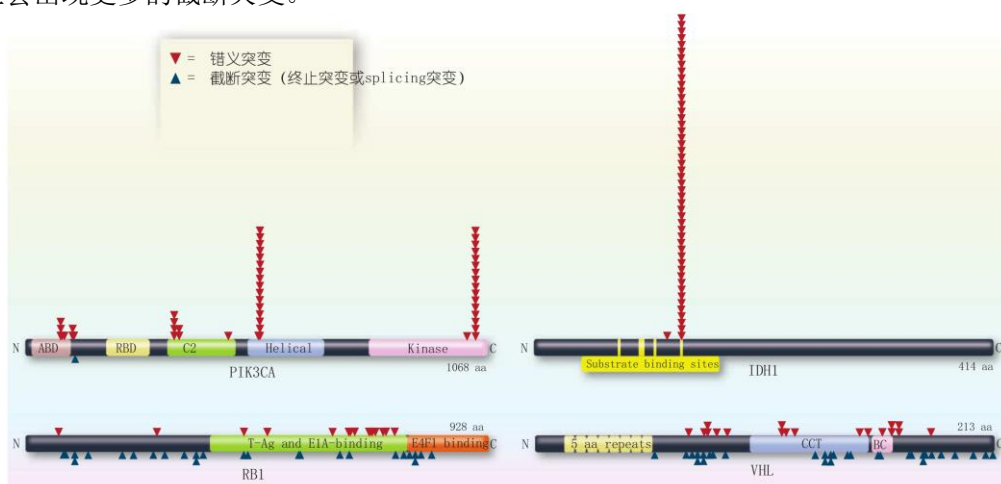
在肿瘤发生发展中扮演重要角色，能够“驱动”癌症疾病进程的基因称为驱动基因。乘客基因则是指对肿瘤发生发展重要性不高的基因，但是，重要性目前只是一个相对概念而不是绝对概念，所以，虽目前有多种方式进行驱动基因的鉴定，但是并没有统一的完整标准。驱动基因又分成发生激活突变后具有促进癌症发生发展的原癌基因和功能正常情况下抑制癌症发生的抑癌基因。驱动基因上的基因变异，可以是驱动突变，也可以是乘客突变。驱动突变可以是原癌基因的激活突变，也可以是抑癌基因的失活突变。一般情况下，肿瘤靶向治疗针对驱动基因中的原癌基因激活突变进行抑制，如 EGFR Tkis 抑制 EGFR 突变，或者针对抑癌基因的失活突变进行相关信号通路的协同致死，如 PARP 抑制剂治疗 BRCA1、2 基因变异肿瘤。

（2）原癌基因和激活突变

原癌基因指正常功能情况下，在细胞信号传导等多个层面扮演重要角色，但是发生激活突变后会促进癌症发生发展的基因。激活突变一般情况下发生在原癌基因经常发生突变的热点位置上，如下图的 PIK3CA 和 IDH1 基因，且突变以错义突变为主。

（3）抑癌基因和失活突变

抑癌基因指正常功能下，扮演着 DNA 修复等抑制癌症发生发展过程的基因。抑癌基因发生失活突变会导致身体抑制癌症的功能降低。抑癌突变一般情况下热点突变较少，可发生在基因近乎任何区域，如下图的 RB1 和 VHL 基因，且会出现更多的截断突变。



3.肿瘤数据解读证据级别说明

通过二代测序技术，特别是本报告采用的组学检测技术，每个肿瘤患者会找到几十个、几百个甚至于几千个肿瘤基因变异。不同基因变异具有不同的临床指导意义。美国临床肿瘤协会（ASCO）、美国病理学家联合学会（CAP）和分子病理协会（AMP）共同发布了相关的标准和指南。该指南首先把变异根据临床意义等级分成四类：等级I，强临床意义的变异；等级II，潜在临床意义的变异；等级III，不清楚临床意义的变异；等级IV，良性和可能良性的变异。其中，又根据变异的证据级别，等级I和等级II的变异进一步细化分成 Level A、B、C、D 四个级别。

Level A: 1、针对某一特定癌症，经过 FDA 批准的；2、针对某一特定癌种，专业指南推荐的；

Level B: 基于高水平研究，相关领域专家意见一致；

Level C: 1、同一分子标志物，FDA 批准用于其他癌症；2、作为临床试验纳入标准

Level D: 临床前研究，结果不确定

4.肿瘤解读数据库相关说明

(1) CIVic 数据库证据呈现

CIVic 是一个基于开放用户提供内容，领域专家进行审核的精准医疗知识社区。领域专家在社区中起着至关重要的作用。领域专家通常是科学家或医生，具有高级学位（PHD 或 MD 级），并展示了与癌症精确医学知识相关的专长（发表记录）。该社区的知识库将变异分成五类：A 级，已验证，已批准或者已形成共识；B 级，临床证据，来源于临床试验证据或者其他患者来源证据支持；C 级：案例研究，来源于临床的案例报道；D 级：临床前证据，体内或体外生物学支持证据；E 级：非直接证据。

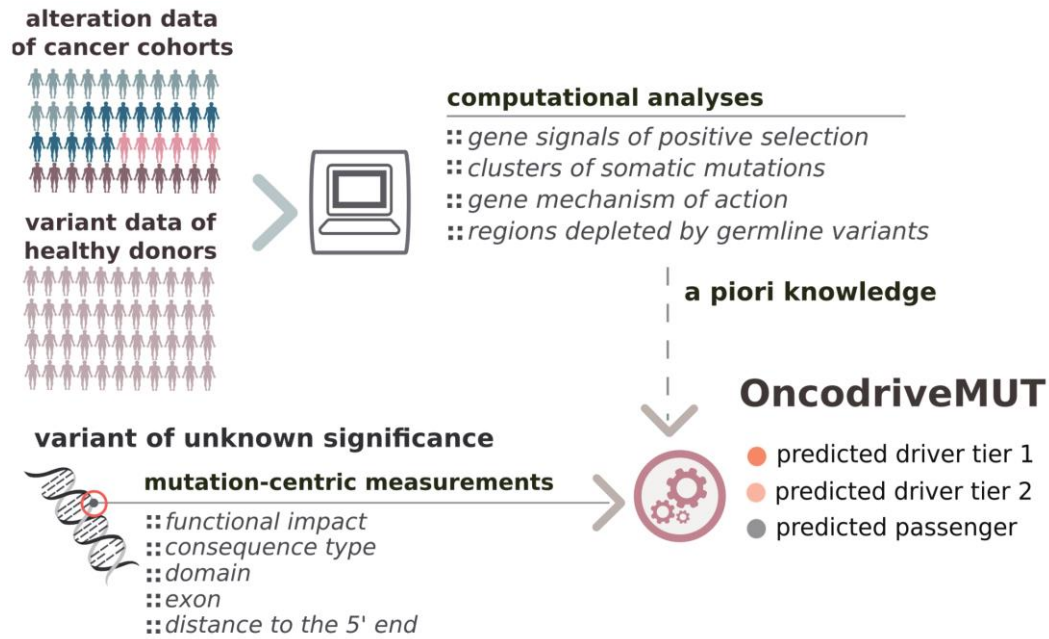
(2) Oncokb 数据库证据呈现

OncoKB 是一个肿瘤精准医学数据库，包含特定的癌症基因变异效应和治疗提示的信息。这是由 Memorial Sloan Kettering 癌症中心（MSK）的 Marie Josée 和 Henry R. Kravis 分子肿瘤学中心的知识系统小组与 Quest Diagnostics 合作开发和维护的。由 MSK 的临床人员、研究人员和教学人员共同组成的协作网络进行专家手工注释，OncoKB 包含有关 477 种癌症基因特定变异的详细信息。这些信息具有各种来源，如 FDA，NCCN 或 ASCO 等指南，和 ClinicalTrials.gov 和科学文献等。对于每一种变异，该数据库均会专家手工注释生物学效应、患病率、预后信息 and 治疗影响。治疗信息使用自行开发的证据级别系统进行分类。该证据级别共分为四类：FDA 批准、专家共识、强有力临床证据和强有力生物学证据四种，其分类与 ASCO、AMP 和 CAP 共同发布的指南一一对应。

(3) CANCER GENOME INTERPRETER CGI 数据库证据呈现

CGI(癌症基因组解释器)被设计用于识别驱动肿瘤发展，可能可治疗的变异。CGI 依赖于多个数据源和计算机算法，依照不同的证据级别对变异进行分类。这是一个由巴塞罗那生物医学基因组实验室维护开发的一个癌症基因组注释工具。该注释工具相关的数据库大致将变异分为以下五类：临床指南、晚期临床试验、早期临床试验、临床案例报道和临床前数据这五类。由于人类知识积累有限，大部分基因变异是否为致癌变异均是未知的。该注释工具的核心特色是一个针对未知是否致癌的变异进行致癌性预测的工具，oncdriverMUT。该工具结合了大规模肿瘤基因组数据（来自 28 个癌种的 6792 个样本）和大规模正常人基因组数据（60706 个未经选择的正常人样本）

中突变的分布，并结合突变功能预测的多种规则，对未知变异的致癌性进行预测。未知突变经预测，分类为预测为驱动突变级别 1、预测为驱动突变级别 2 和预测为乘客突变。



通过对 1077 已知致癌变异、2819 个癌症易感变异、241 个癌症基因上已知为良性的 PAM（影响蛋白功能突变）和 1006 个癌症基因上经常出现在一般人群中的 PAM 的验证，发现该算法的准确性为 0.91。

OncodriveMUT benchmarking

