

报告编号: YZNGS200423FF01



# 肿 瘤 个 体 化 诊 疗

## 检 测 报 告

### ——Test Report——

受 检 者 : 侯生民

送检医院 : 西安第四医院

报告日期 : 2020 年 04 月 29 日

尊敬的 侯生民 先生：

您好！

感谢您选择肿瘤 13 基因靶向用药基因检测项目。

#### 也许您好奇基因变异状态与靶向药物之间的关系.....

人体的结构层次由微观至宏观分为：细胞→组织→器官→系统→个体。当调控细胞生长、分裂的基因发生突变时，使得细胞无限制的增生，便导致恶性肿瘤的产生。靶向抗肿瘤药物一般以肿瘤细胞的特定基因突变作为分子靶点，利用肿瘤细胞与正常细胞在基因、酶、信号转导等方面的异常，选择性抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等恶性生物行为，从而产生抗肿瘤作用，对于正常细胞的损伤和毒副作用相对较小。因此，能在基因水平对癌症进行解读将为肿瘤患者的早期诊断、复发监控、预后判断、用药指导等提供重要参考。

#### 也许您好奇高通量测序技术的意义.....

细胞信号转导错综复杂，如对于肺腺癌患者，目前已知的驱动基因包括 EGFR\KRAS\ALK 等在内多个基因，传统的单基因检测并不能全面了解患者的用药信息。本次检测采用高通量测序技术（Next generation sequencing），可对您的样本同时进行几十万到几百万条 DNA 分子序列深度测序，并对后续数据进行分析处理，通过对检测结果解读，可以深入了解您个体基因变异情况，为您的临床医师提供靶向用药的参考方案。

#### 你可能需要知道，关于检测报告与检测结果分析的几点说明.....

个人信息与检测结果属于个人隐私，我们声明对您的任何个人隐私保密，同时建议您妥善保存；为了对检测结果做出更好的理解，本报告仅适用于向专业的科研或者医学研究人员提供参考，不作为临床诊疗依据，不构成对于临床应用及其后果的预期，具体治疗方法的选择与临床建议等，请遵医嘱；因 NGS 检测技术的局限性，如果送检样本 DNA 质量不高会影响到检测低丰度突变位点的灵敏度；**ctDNA 检测突变阴性不排除组织存在突变的可能性，ctDNA 突变丰度会受到肿瘤负荷、分期、转移及治疗状况等多种因素的影响**；检测结果为突变型的基因已在报告中进行了注释，未检测出某个特定的基因位点（即阴性结果）并不排除其后期会发生突变的可能性，检测结果仅对本次送检样本负责；基于当前最新的科学研究，仅对本次送检样本的检测结果进行解释，数据库会实时更新；本报告所列举的基因变异并未按基因重要性排序，所列药物未按疗效排序；临床在研药物试验信息来自 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)，仅显示部分相关结果，潜在临床受益或无效药物的证据等级不作评估。

# 检测报告摘要

## G 基本信息

姓名	侯生民	送检医院	西安第四医院	样本类型	组织
年龄	65	门诊/住院号		采集日期	2020-04-21
性别	男	科室	呼吸科	接收日期	2020-04-23
民族		送检医师	霍医生	报告日期	2020-04-29
既往诊断结果	肺癌				

## G 检测内容

本项目是对肿瘤 13 基因靶向用药相关基因进行检测，采用高通量测序技术，针对上市或在研靶向药物的基因靶点设计，可以一次性检测关键基因突变位点的点突变、插入缺失、扩增、融合突变信息，平均测序深度高达 10000×，可以获取较为全面的药物疗效、肿瘤发生机理、新的耐药位点等肿瘤相关信息。

## G 检出结果

基因名称	突变类型	碱基变化	氨基酸变化	突变频率	COSMIC ID
—	—	—	—	—	—

## G 靶向药物提示

可用的靶向药物 (0 个)	—
潜在获益的靶向药物 (0 个)	—
慎用的靶向药物 (0 个)	—
备注：可用：FDA/NMPA 批准，适用于患者肿瘤，靶药基因位点检测结果的疗效预测为疗效好/敏感 潜在获益：FDA/NMPA 批准，适用于非患者肿瘤，靶药基因位点检测结果的疗效预测为疗效好/敏感； 慎用：FDA/NMPA 批准，靶药基因位点检测结果的疗效预测为疗效差/耐药	

本次检测未发现 EGFR (如 L858R 和 19 外显子缺失)、ALK、ROS1、MET 以及 RET 等基因出现有临床意义的、或与靶向治疗药物敏感性明确相关的突变。若患者为肺癌患者，根据《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》及美国临床肿瘤协会非小细胞肺癌临床实践指南，EGFR、ALK、BRAF 以及 ROS1 检测阴性非小细胞肺癌患者可考虑结合 PD-L1 表达结果选择行 PD-1/PD-L1 抗体治疗或行化疗。

最终治疗方式需结合患者整体情况确定，以上信息仅供参考。

检 验 者

张青

核 对 者

李亚娟

检测结果仅对本次送检样本负责，如有疑问，请在报告发出后 72 小时内咨询。



# 检测样本质控情况

## 1. 检测平台

检测平台：Ion Proton  
检测方法：高通量测序（NGS）

## 2. 样本质控

核酸质量评估	评估参数	实际结果	质控标准
DNA 质量评估	DNA 提取质量	382 ng	血浆、胸水≥20 ng;组织≥40 ng
RNA 质量评估	RNA 提取质量	3396 ng	血浆、胸水、组织≥500 ng
核酸质量总评价	合格		
测序质量评估	平均测序深度	5104X	血浆、胸水≥10000X；组织≥1000X
	On Target	98.71%	≥80%
	Uniformity	92.36%	≥80%
	测序质量总评估	合格	
总质量评估	合格		

## 3. 局限性

- （1） 部分患者存在临床意义不明确基因突变，所以并非所有受检者都可找到获益的靶向药物。
- （2） 高通量测序灵敏度、特异性的局限性，丰度较低的基因突变可能无法检出。
- （3） 肿瘤具有异质性，局灶性组织的检测结果可能无法完全反应肿瘤病灶处全部突变。
- （4） 并非所有肿瘤突变都能释放到血液中，ctDNA 检测可能无法完全反应病灶处全部突变。

# 检测内容

本检测包含但不限于以下几个具有临床意义的体细胞突变位点：

基因名称	突变类型	检测位点	检测结果
EGFR	基因突变	p.L858M、 p.L861Q、 p.T790M、 p.L861R、 p.L858R、 p.G810D、 p.S752_I759del、 p.E746_E749del、 p.E746_A750del	阴性
KRAS		p.Q61H、 p.Q61L、 p.G13D、 p.G12D、 p.G12C、 p.G12V 、 p.G12S、 p.G12D	阴性
BRAF		p.V600E ; p.G464R、 p.G469S、 p.I582M、 p.L584L、 p.E586E、 p.I592M、 p.I592V	阴性
PIK3CA		p.Q546R、 p.E453K、 p.T1025S、 p.G1049R、 、 p.E542V、 p.E545K、 p.E545D	阴性
NRAS		p.Q61L、 p.Q61K、 p.Q61R、 p.G12R、 p.G12D、 p.G13V、 p.G13Dp.Q61H	阴性
HER2		p.G776>VC、 p.D769H、 p.L755S、 p.V842I、 p.G776V、 p.H878Y	阴性
MET		p.Y1248H、 p.H1112Y、 p.Y1248C、 p.Y1253D、 p.H1112R、 p.E168D、	阴性
AKT1		p.E17K、 p.E49K、 p.F35L、 p.G173R、 p.K179M	阴性
C-Kit		p.G51G、 p.D52N、 p.V530I、 p.P551_V555del、 p.M552L、 p.W557R、	阴性
PDGFRA		p.D842Y、 p.D842I、 p.D846Y、 p.I843_D846del、 p.D842_M844del、 p.V824V、	阴性
ALK	融合突变	EML4-ALK	阴性
RET		KIF5B-RET、 CCD6-RET	阴性
ROS1		CD74-ROS1、 EZR-ROS1、 GOPC-ROS1、 SLC34A2-ROS1	阴性

# 变异解读

## G 具有临床意义的体细胞突变

检测患者的相关信息，对测序数据进行深入分析，确定突变基因、突变位点以及临床意义的详细信息如下：

基因	突变位置	碱基突变	氨基酸突变	突变频率	药物敏感性提示	药物抗性提示
——	——	——	——	——	——	——

注：药物敏感性或药物抗性提示，并不代表此药物在此癌种中有适应症，具体药物信息可参考用药指导证据来源。

## G 用药指导证据来源

药物名称	NMPA 获批（适应症）	FDA 获批（适应症）	NMPA/FDA 获批（非适应症）	NCCN（美国版）
——	——	——	——	——

NCCN 临床实践指南：美国国立综合癌症网络；FDA：美国食品和药物监督管理局；NMPA：中国食品和药物监督管理局；

## G 临床尚未明确的突变

本次接受样本中检测到临床应用中尚未明确的突变如下所列。此类突变系文献和公共数据库中有报导、但尚未有明确的临床应用证据表明与特定肿瘤相关的突变,仅供参考。

基因	突变位置	碱基突变	氨基酸突变	突变频率	功能预测	公共数据库	突变意义评估
——	——	——	——	——	——	——	——

## G 关于临床试验

除化疗和靶向药物，PD-1/PD-L1 抗体治疗也是潜在肿瘤可能获益的治疗方式，目前已有 8 种 PD-1/PD-L1 抗体获得 FDA/NMPA 批准用于肿瘤的治疗，其中帕博利珠单抗（pembrolizumab）、纳武单抗（nivolumab）、阿塔珠单抗（atezolizumab）以及度伐鲁单抗（Durvalumab）获得 FDA 批准用于非小细胞肺癌的治疗。其中纳武单抗（nivolumab）、帕博利珠单抗（pembrolizumab）已获得 NMPA 批准在我国上市，且存在下列临床研究可根据主治医生意见以及临床试验入组要求考虑参考。

基因 Gene	药物类型 Treatment Approaches	药物 Drug	认证状态 Approval Status	试验信息 Efficacy Evidence	NCTID/CTRID
—	PD-1/PD-L1 抗体	纳武单抗	II 期	Nivolumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	NCT03121417
	PD-1/PD-L1 抗体	帕博利珠单抗	II 期	Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer	NCT03217071
	PD-1/PD-L1 抗体	阿塔珠单抗	II 期	Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	NCT03014648

注：临床试验状态包含 Unknown †、Completed、Recruiting、Active, not recruiting、Not yet recruiting、Completed/Has Results、Terminated、Enrolling by invitation 等，详细的临床信息建议您访问 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)。每个临床试验涉及到的原理、流程、入组条件等因素都各不相同，具体细节请详查 FDA 等权威网站、公开数据库，亦或咨询主治医生或者专业人士。如果没有适用的获批靶向药物，入组临床试验有可能可以帮助患者尝试在研中的靶向药物。由于领域信息更新速度快，我们会定期更新数据库内的临床实验数据，竭诚为您提供可以参考借鉴的信息。

# 常见癌种中的靶向药物简介，FDA 获批适应症及 NCCN 指导意见

## G 1. 非小细胞肺癌

药品	英文名称	靶点	获批资格
厄洛替尼	Erlotinib	EGFR	FDA/NMPA
吉非替尼	Gefitinib	EGFR	FDA/NMPA
阿法替尼	Afatinib	EGFR/HER2/ERBB4	FDA/NMPA
达克替尼	Dacomitinib	EGFR/HER2/ERBB4	FDA/NMPA
埃克替尼	Icotinib	EGFR	NMPA
奥西替尼	Osimertinib	EGFR	FDA/NMPA
Portrazza	Necitumumab	EGFR	FDA
克唑替尼	Crizotinib	ALK/ROS1/MET	FDA/NMPA
布吉他滨	brigatinib	ALK/IGF1R/ROS1/FLT3/EGFR	FDA
艾乐替尼	Alectinib	ALK	FDA
色瑞替尼	Ceritinib	ALK/IGFIR	FDA
Alunbrig	Brigatinib	ALK	FDA
达拉非尼+曲美替尼	Dabrafenib+trametinib	BRAF V600E	FDA
雷莫芦单抗	Ramucirumab	VEGFR-2	FDA
贝伐珠单抗	Bevacizumab	VEGF/KDR	FDA/NMPA
帕姆单抗	Pembrolizumab	PD-1	FDA
纳武单抗	Nivolumab	PD-1	FDA
Tecentriq	Atezolizumab	PD-L1	FDA
获批适应症	Erlotinib 可用于治疗既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移的非小细胞肺癌。NCCN 临床指南（2018.V4）明确指出，肿瘤 EGFR 突变的前提下，推荐厄洛替尼为非小细胞肺癌一线治疗药物。		
	Gefitinib 可用于非小细胞肺癌的二线治疗。NCCN 临床指南（2018.V4）明确指出，肿瘤 EGFR 突变的前提下，推荐吉非替尼为非小细胞肺癌一线治疗药物。		
	Afatinib 可用于 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌。NCCN 临床指南（2018.V4）明确指出，肿瘤 EGFR 突变的前提下，推荐阿法替尼为非小细胞肺癌一线治疗药物。		
	Icotinib:NMPA 批准的适应症为 EGFR 敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗，或既往接受过至少一个化疗方案（主要铂类药物为基础）失败的局部晚期或转移性 NSCLC 的治疗。		
	Osimertinib 可用于治疗 EGFR-T790M 突变阳性的非小细胞肺癌。		
	Necitumumab 适用于吉西他滨和顺铂联用为有转移鳞状非小细胞肺癌患者的一线治疗。		
	Crizotinib 可用于治疗 ALK 阳性的局部进展或晚期非小细胞肺癌。NCCN 临床指南（2018.V4）明确指出，肿瘤 ALK 重排的前提下，推荐克唑替尼为非小细胞肺癌一线治疗药物。		
	Alectinib 可用于治疗非小细胞肺癌进展或不耐受克唑替尼。		
	Certinib 可用于 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。		
	Brigatinib 用于治疗罹患间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性非小细胞肺癌，且在克唑替尼治疗后病情出现进展或不耐受的患者。		
	Dabrafenib + trametinib 用于 BRAF V600E 突变的非小细胞肺癌。		
	Ramucirumab 可用于治疗转移性非小细胞肺癌（经铂类联合多西他赛治疗期间或治疗后疾病仍然无进展的患者）		
	Bevacizumab 可用于治疗转移性非小细胞肺癌。NCCN 临床指南（2018.V3）明确指出，贝伐单抗结合卡铂和紫杉醇作为（PS 0-1）非小细胞肺癌的一线治疗方案。		
	Pembrolizumab 用于表达 PDL1 的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。		
	Nivolumab 可用于治疗非小细胞肺癌。		

	Atezolizumab 用于疾病进展的非小细胞癌患者。
药物简介	Erlotinib 是一类靶向 EGFR 的小分子酪氨酸激酶抑制剂，该类药物通过阻断表皮生长因子受体（EGFR）的激酶活性而抑制其磷酸化和下游信号转导，从而起到抗肿瘤作用，抑制肿瘤细胞的增生、分化同时也能增加化疗和放疗的抗肿瘤疗效。
	Gefitinib 是一类靶向 EGFR 的小分子酪氨酸激酶抑制剂，该类药物通过阻断表皮生长因子受体（EGFR）的激酶活性而抑制其磷酸化和下游信号转导，从而起到抗肿瘤作用，抑制肿瘤细胞的增生、分化同时也能增加化疗和放疗的抗肿瘤疗效。
	Afatinib 是靶向 EGFR/HER2 小分子酪氨酸激酶的不可逆抑制剂，作为第二代高效双重非可逆性的酪氨酸激酶抑制剂，可同时抑制 EGFR 和 HER2 两种受体，供价结合 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。
	Icotinib 是一种选择性表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂，对野生型和突变型 EGFR 均有抑制作用。CFFDA 批准的适应症为 EGFR 敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗，或既往接受过至少一个化疗方案（主要铂类药物为基础）失败的局部晚期或转移性 NSCLC 的治疗。
	Osimertinib 是第三代表皮生长因子（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂药物（TKI）。
	Necitumumab 是一种表皮生长因子受体（EGFR）拮抗剂。
	Crizotinib 是靶向 ALK/MET 的小分子酪氨酸双激酶抑制剂，该药物以 ATP 竞争的方式，结合并抑制 ALK 激酶 ALK 融合蛋白。此外，克唑替尼还抑制 MET 激酶，阻断细胞内信号转导，从而抑制癌细胞的增殖。
	Alectinib 是一种 ALK 抑制剂。
	Ceritinib 是一种 ALK 抑制剂。
	Brigatinib 是一种 ALK 抑制剂。
	Dabrafenib 是一种激酶抑制剂。Trametinib 为小分子 MEK1 和 MEK2 激酶抑制剂。
	Ramucirumab 是实体肿瘤的治疗开发的完全人单克隆抗体（IgG1）。
	Bevacizumab 为重组人源化单克隆抗体。通过体内、体外检测系统证实 IgG1 抗体能与血管内皮生长因子（VEGF）结合并阻断其生物活性，而阿瓦斯汀包含了人源抗体的结构区和可结合 VEGF 的鼠源单抗的互补决定区。因此阿瓦斯汀能与 VEGF 结合从而使 VEGF 不能与它的受体 FLT-1 和 KDR 在内皮细胞表面结合，从而抑制内皮细胞增殖和新的肿瘤血管形成。
	Pembrolizumab 是用于癌症免疫治疗的人源化抗体，它靶向程序性细胞死亡 1（PD-1）受体，阻断癌细胞的保护机制，使得免疫系统能破坏这些癌细胞。
	Nivolumab 是一种人类的 IgG4 和抗 PD-1 单克隆抗体。
	Atezolizumab 是一个单克隆抗体结合 PD-L1，解除 PD-L1/PD-1 介导的免疫反应的抑制作用。

G 2. 肝癌

药品	英文名称	靶点	获批资格
索拉非尼	Sorafenib	BRAF/FIT/KDR/PDGFRA	FDA/NMPA
瑞戈非尼	Regorafenib	VEGFR	FDA
获批适应症	Sorafenib 可用于治疗肝细胞癌。NCCN 临床指南（2018.V1）明确指出，建议索拉非尼用于治疗局限或者转移性肝癌。		
	Regorafenib 用于先前用 Sorafenib 治疗但疾病出现进展的肝细胞癌患者。		
药物简介	Sorafenib 是一种针对丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸激酶受体的多激酶抑制剂，抑制肿瘤细胞的生长和增殖，促进细胞凋亡。		
	Regorafenib 是一种多激酶抑制剂，结合并抑制表皮生长因子受体 VEGFR1/2/3，RET、KIT、PDGFRB 和 RAF 激酶，导致肿瘤血管生长及细胞分化受抑制。VEGFRs 是受体酪氨酸激酶，在肿瘤血管生长过程中起到十分重要的作用，ERT、KIT、PDGFRB 为受体酪氨酸激酶，RAF 为丝氨酸/苏氨酸特异性激酶。		

G 3. 宫颈癌

药品	英文名称	靶点	获批资格
贝伐珠单抗	Bevacizumab	VEGF/KDR	FDA/NMPA
获批适应症	Bevacizumab NCCN 临床指南（2018.V1）明确指出，贝伐珠单抗结合顺铂和紫杉醇作为转移复发宫颈癌的一线治疗方案。		
药物简介	Bevacizumab 为重组人源化单克隆抗体。通过体内、体外检测系统证实 IgG1 抗体能与血管内皮生长因子（VEGF）结合并阻断其生物活性。		



而阿瓦斯汀（贝伐单抗）包含了人源抗体的结构区和可结合 VEGF 的鼠源单抗的互补决定区。因此阿瓦斯汀能与 VEGF 结合从而使 VEGF 不能与它的受体 FLT-1 和 KDR 在内皮细胞表面结合，从而抑制内皮细胞增殖和新的肿瘤血管形成。

## G 4. 黑色素瘤

药品	英文名称	靶点	获批资格
维莫非尼	Vemurafenib	BRAF V600E	FDA/NMPA
达拉非尼	Dabrafenib	BRAF V600E	FDA
曲美替尼	Trametinib	MEK1/2	FDA
纳武单抗	Nivolumab	PD-1	FDA
帕姆单抗	Pembrolizumab	PD-1	FDA
纳武单抗+伊匹单抗	Nivolumab+Ipilimumab	CTLA-4	FDA
考比替尼	Cobimetinib	MEK	FDA
LGX818+MEK162	Encorafenib+Binimetinib	MAPK	FDA
药物简介	Vemurafenib 可用于治疗具有 BRAF(V600E)突变的不可切除或转移性黑色素瘤。NCCN 临床治疗指南（2018.V2）指出：单独使用维莫非尼/达拉非尼，或联合使用达拉非尼和曲美替尼，以及联合使用维莫非尼和 Cobimetinib 作为不可切除的、或转移性的具有 V600 突变的黑色素瘤的一线治疗方案。		
	Dabrafenib 可用于治疗 BRAF（V600E）突变引起的黑色素瘤，尤其是不可切除的和晚期转移性黑色素瘤。NCCN 临床治疗指南（2018.V2）指出：单独使用维莫非尼/达拉非尼，或联合使用达拉非尼和曲美替尼，以及联合使用维莫非尼和 Cobimetinib 作为不可切除的、或转移性的具有 V600 突变的黑色素瘤的一线治疗方案。		
	Trametinib 可用于治疗不能行手术治疗的转移黑色素瘤且未接受过一次以上化疗的黑色素瘤患者；之前未接受过 BRAF 或 MEK 抑制剂治疗的黑色素瘤患者。NCCN 临床治疗指南（2018.V2）指出：单独使用维莫非尼/达拉非尼，或联合使用达拉非尼和曲美替尼，以及联合使用维莫非尼和 Cobimetinib 作为不可切除的、或转移性的具有 V600 突变的黑色素瘤的一线治疗方案。		
	Nivolumab 可用于不能切除或转移性黑色素瘤。		
	Pembrolizumab 可用于黑色素瘤的一线 and 二线治疗。		
	Nivolumab+Ipilimumab 可用于黑色素瘤一线治疗。		
	Cobimetinib 与维莫非尼联合治疗 BRAF V600E/V600K 的无法手术切除的或转移性黑色素瘤。		
	Encorafenib+Binimetinib 联合应用于 BRAF V600E 或 V600K 突变的无法切除或转移性黑色素瘤患者。		
	Vemurafenib 为 BRAF 激酶抑制剂，可有效结合胞内丝氨酸/苏氨酸（BRAF）；BRAF 为 MAPK 通路中重要的信号分子，药物结合可有效阻断胞内 MAPK 信号转导途径，抑制癌细胞的增殖，诱导癌细胞的凋亡。		
	Dabrafenib 为 BRAF 激酶抑制剂，可有效结合胞内丝氨酸/苏氨酸（BRAF）；BRAF 为 MAPK 通路中重要的信号分子，药物结合可有效阻断胞内 MAPK 信号转导途径，抑制癌细胞的增殖，诱导癌细胞的凋亡。		
	Trametinib 为小分子 MEK1 和 MEK2 激酶抑制剂，可逆结合促分裂激活蛋白激酶（MEK）；MEK 为 MAPK 通路中重要的信号分子，药物结合可有效阻断胞内 MAPK 信号转导途径，抑制癌细胞的增殖，诱导癌细胞的凋亡。		
	Nivolumab 是一种人类的 IgG4 和抗 PD-1 单克隆抗体。		
	Pembrolizumab 是用于癌症免疫治疗的人源化抗体，它靶向程序性细胞死亡 1（PD-1）受体，阻断癌细胞的保护机制，使得免疫系统能破坏这些癌细胞。		
	Nivolumab 是一种人类的 IgG4 和康 PD-1 单克隆抗体，Ipilimumab 是一种人类的细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4（CTLA-4）-阻断抗体。		
	Cobimetinib 是酪氨酸激酶抑制剂。		
	Binimetinib 是一种 MEK 抑制剂，Encorafenib 是一种 BRAF 抑制剂；2018 年 6 月 27 日 FDA 批准 Encorafenib 和 Binimetinib（BRAFTOV1 和 MEKTOV）联合应用于 BRAF V600E 或 V600K 突变的无法切除或转移性黑色素瘤患者。		

## G 5. 结直肠癌

药品	英文名称	靶点	获批资格
瑞戈非尼	Regorafenib	KDR/TIE2	FDA/NMPA
西妥昔单抗	Cetuximab	EGFR	FDA/NMPA
贝伐珠单抗	Bevacizumab	VEGF/KDR	FDA/NMPA
帕尼单抗	Panitumumab	EGFR	FDA
雷莫芦单抗	Ramucirumab	VEGFR-2	FDA
阿柏西普	Aflibercept	VEGF-A、VEGF-B、PlGF	FDA
获批适应症	Regorafenib 可用于治疗转移性结直肠癌。NCCN 临床治疗指南（2018.V2）指出：推荐瑞戈非尼用于治疗晚期或复发性结直肠癌。		
	Cetuximab 可用于治疗 EGFR 表达，并对以伊立替康为主的治疗产生抗药性的转移结直肠癌患者。NCCN 临床治疗指南（2018.V2）指出：所有结直肠癌患者都应当接受 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因突变检测，以帮助决定患者是否接受西妥昔单抗的治疗。		
	Bevacizumab 可用于治疗转移性结直肠癌。NCCN 临床指南（2018.V2）明确指出，FOLFIRI(FOLFOX 或 CapeOx)结合贝伐单抗为结直肠癌的一线治疗方案。		
	Panitumumab 可用于治疗表达 EGFR 的结直肠癌、转移结直肠癌。NCCN 临床治疗指南(2018.V2)指出：所有结直肠癌患者都应当接受 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因突变检测，以帮助决定患者是否接受帕尼单抗的治疗。		
	Ramucirumab 联合治疗转移性结直肠癌。		
	Aflibercept 可用于治疗转移性结直肠癌。		
药物简介	Regorafenib 是一种多激酶抑制剂，结合并抑制表皮生长因子受体 VEGFR1/2/3，RET、KIT、PDGFRB 和 RAF 激酶，导致肿瘤血管生长及细胞分化受到抑制。VEGFRs 是受体酪氨酸激酶，在肿瘤血管生长过程中起到十分重要的作用，RET、KIT、PDGFRB 为受体酪氨酸激酶，RAF 为丝氨酸/苏氨酸特异性激酶。		
	Cetuximab 为抑制 EGFR 的单克隆抗体。与 EGFR 结合竞争抑制 EGF 或其他配体的结合，例如 TGF- $\alpha$ 。西妥昔单抗由带有鼠抗 EGFR 单抗和人 IgG1 重链与 k 轻链保守区组成。		
	Bevacizumab 为重组人源化单克隆抗体。通过体内、体外检测系统证实 IgG1 抗体能与人源血管内皮生长因子(VEGF)结合并阻断其生物活性。而阿瓦斯汀（贝伐单抗）包含了人源抗体的结构区和可结合 VEGF 的鼠源单抗的互补决定区。因此阿瓦斯汀能与 VEGF 结合从而使 VEGF 不能与它的受体 FLT-1 和 KDR 在内皮细胞表面结合，从而抑制内皮细胞增殖和新的肿瘤血管形成。		
	Panitumumab 为特异性的结合人类上皮生长因子受体（EGFR），抑制细胞生长，诱导凋亡，减少前炎细胞因子和血管生长因子的产生。		
	Ramucirumab 为人血管内皮生长因子受体 2（VEGFR-2）的拮抗剂。		
	Aflibercept 是一种血管生成抑制剂。		

## G6. 甲状腺癌

	英文名称	靶点	获批资格
凡德他尼	Vandetanib	EGFR/VEGF	FDA
卡博替尼	Cabozantinib	MET/KDR/FLT-3/KIT/RET	FDA
索拉菲尼	Sorafenib	BRAF/KIT/KDR/PDGFR $\alpha$	FDA/NMPA
乐伐替尼	Lenvatinib	VEGFR/KDR	FDA
药物简介	Vandetanib 可用于治疗不可切除，晚期或者转移性的有症状或进展的甲状腺髓样癌。NCCN 临床治疗指南（2018.V1）指出：推荐凡德他尼用于治疗不可切除，晚期或者转移性甲状腺髓样癌。		
	Cabozantinib 可用于治疗不可手术切除的恶性局部晚期或转移性甲状腺髓样癌的治疗。NCCN 临床治疗指南（2018.V1）指出：推荐卡博替尼用于治疗不可切除，晚期或者转移性甲状腺髓样癌。		
	Sorafenib 可用于局部复发、转移、有进展的分化型甲状腺癌。NCCN 临床治疗指南（2018.V4）指出：推荐索拉菲尼用于治疗局限性或转移性甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌和 Hürthle 细胞癌。		
	Lenvatinib 可用于治疗局部复发或转移的、放射性碘治疗抵抗的、分化型甲状腺癌。		

	Vandetanib 为小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂，选择性抑制 VEGFR2 的酪氨酸激酶活性，从而抑制 VEGFR 刺激的内皮细胞分化和转移，以及心血管的生成。还可同时作用于肿瘤细胞 EGFR、RET、MET 等酪氨酸激酶，多靶点联合作用，杀死肿瘤细胞，减少转移并抑制血管生成，是一种多通道肿瘤细胞传导抑制剂。
	Sorafenib 是一种针对丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸激酶受体的多激酶抑制剂，抑制肿瘤细胞的生长和增殖，促进细胞凋亡。
	Lenvatinib 是一种多靶点的抑制剂，为 VEGFR2 ( KDR ) /VEGFR3 ( Flt-4 ) 的抑制剂。

G7. 肾癌

药品	英文名称	靶点	获批资格
索拉非尼	Sorafenib	BRAF/KIT/KDR/PDGFRα	FDA/NMPA
贝伐珠单抗	Bevacizumab	VEGF/KDR	FDA/NMPA
帕唑帕尼	Pazopanib	VEGFR/KDR/PDGFR/FGFR/KIT	FDA/NMPA
坦罗莫司	Temsirolimus	mTOR	FDA
依维莫司	Everolimus	mTOR	FDA/NMPA
舒尼替尼	Sunitinib	KDR/KIT/PDGFRα	FDA/NMPA
乐伐替尼	Lenvatinib	VEGFR/KDR	FDA
卡博替尼	Cabozantinib	MET/KDR/FLT-3/KIT/RET	FDA
阿西替尼	Axitinib	KDR/KIT/PDGFRβ	FDA/NMPA
纳武单抗	Nivolumab	PD-1	FDA
获批适应症	Sorafenib 可用于治疗晚期肾细胞癌。NCCN 临床指南（2018.V4）明确指出，推荐索拉非尼为肾癌（透明细胞癌）的一线治疗药物。		
	Bevacizumab 单药或联合化疗药物可用于治疗肾癌。NCCN 临床指南（2018.V4）明确指出，贝伐单抗结合干扰素作为复发或不能切除的肾癌的一线治疗药物。		
	Pazopanib 可用于治疗晚期肾细胞癌。NCCN 临床指南（2018.V4）明确指出，帕唑帕尼作为复发或不能切除的肾癌的一线治疗药物。		
	Temsirolimus 可用于治疗进展期肾细胞癌。NCCN 临床指南（2018.V4）明确指出，替西罗莫司作为复发或不能切除的肾癌的一线治疗药物。		
	Everolimus 可用于治疗肾细胞癌。NCCN 临床指南（2018.V4）明确指出，依维莫司作为复发或不能切除的肾癌的后续治疗和全身治疗药物。		
	Sunitinib 可用于治疗不能手术的晚期肾细胞癌。基于大量临床研究证据，已被多个国家和地区的医学指南推荐作为晚期肾细胞癌的一线治疗药物（如美国、加拿大、欧洲、中国等）。		
	Lenvatinib 可用于治疗肾细胞癌晚期，联合依维莫司使用。		
	Cabozantinib 可用于治疗肾细胞癌晚期。		
	Axitinib 可用于治疗全身治疗失败的晚期肾细胞癌。		
药物简介	Nivolumab 可用于治疗患者有晚期（转移）肾细胞癌。		
	Sorafenib 是一种针对丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸激酶受体的多激酶抑制剂，抑制肿瘤细胞的生长和增殖，促进细胞凋亡。		
	Bevacizumab 为重组人源化单克隆抗体。通过体内、体外检测系统证实 IgG1 抗体能与内皮生长因子（VEGF）结合并阻断其生物活性。而阿瓦斯汀包含了人源抗体的结构区和可结合 VEGF 的鼠源单抗的互补决定区。因此阿瓦斯汀能与 VEGF 结合从而使 VEGF 不能与它的受体 FLT-1 和 KDR 在内皮细胞表面结合，从而抑制细胞增殖和新的肿瘤血管形成。		
	Pazopanib 帕唑帕尼是一种血管表皮生长因子受体（VEGFR）酪氨酸激酶抑制剂，作用于三个亚型；VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3。血管内皮生长因子是一种细胞刺激血管生成的化学信号。实体瘤需要血液供应否则无法生长，因此多数实体瘤表达 VEGF 从而生长和转移。		
	Temsirolimus 是 rapamycin 衍生物，具有抗真菌、免疫抑制剂以及抗癌活性。Temsirolimus 能够阻断 mTOR 的作用。Torisel 与胞内蛋白 FKBP-12 结合，产生的蛋白药物复合物能够抑制 mTOR 的活性。在肿瘤治疗上，mTOR 活性的抑制会导致肿瘤细胞 G1 期停滞。随着 mTOR 活性的抑制，其对 p70S6k 和 S6 磷酸化作用的能力也随之受到阻断，它们均为 PI3K/AKT 信号通路中，mTOR 的下游作用因子。 ，		
	Everolimus 是一种 mTOR（PI3K/AKT 信号通路下游的丝氨酸/苏氨酸激酶，能够调控细胞生长、增殖、能动性、存活、蛋白质合成以及转录）抑制剂。Everolimus 与抑癌蛋白 FK 结合蛋白 12（FKBP-12）相结合，形成一种免疫抑制复合物，能够结合并且抑制已经激活的 mTOR。抑制 mTOR 的活性可导致 T 淋巴细胞活性以及抗原和细胞因子（TIL-2、IL-4、IL-15）刺激相关的增殖的抑制，并且抑制抗体的产生。Everolimus 能够抑制乏痒诱导因子（HIF-1）的表达，并且降低血管内皮生长因子（VEGF）的表达。通过 Everolimus 抑制 mTOR，可以减少细胞增殖，血管生成以及葡萄糖的摄取。		

	Sunitinib 是一种广泛激酶抑制剂,通过阻断肿瘤增殖中的多种分子靶标来抑制肿瘤的扩散和增殖,专门用于治疗疾病进展和分化良好不能手术切除的局部晚期或转移性胰腺神经内分泌肿瘤患者以及胃肠道间质瘤 ( GIST ) 或伊马替尼治疗后复发和晚期肾细胞癌 ( RCC )。
	Lenvatinib 为多靶点的抑制剂,多数为 VEGFR2 ( KDR ) /VEGFR3 ( Flt-4 ) 的抑制剂,少数为 VEGFR2/3、FGFR1 和 PDGFR $\alpha/\beta$ 的抑制剂。
	Cabozantinib 为小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,选择性抑制 VEGFR2 的酪氨酸激酶活性,从而抑制 VEGFR 刺激的内皮细胞分化和转移,以及心血管的生成。还可同时作用于肿瘤细胞 EGFR、RET、MET 等酪氨酸激酶,多靶点联合作用,杀死肿瘤细胞,减少转移并抑制血管生成,是以中国多通道肿瘤信号传导抑制剂。
	Axitinib 为 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PDGFR $\beta$ 和 c-kit 的多靶点抑制剂。
	Nivolumab 是一种人类的 IgG4 和抗 PD-1 单克隆抗体。

## G8. 胃食管交界处癌

药品	英文名称	靶点	获批资格
曲妥珠单抗	Trastuzumab	HER2	FDA/NMPA
雷莫芦单抗	Ramucirumab	VEGFR-2	FDA
获批适应症	Trastuzumab 可与铂和氟尿嘧啶 ( 卡培他滨或 5-氟尿嘧啶 ) 联合用药,用于首次治疗 HER2 过度表达的转移性胃食管交界癌。NCCN 临床指南 ( 2018.V1 ) 明确指出,曲妥珠单抗作为 HER2 阳性的食道癌和胃食管交界癌的一线治疗药物。		
	Ramucirumab 可用于治疗单药或与紫杉醇结合,用于治疗含氟尿嘧啶或含铂类治疗方案治疗后发生进展的胃和胃食管交界部肿瘤。NCCN 临床指南 ( 2018.V1 ) 明确指出,雷莫芦单抗结合紫杉醇作为胃食管交界癌的二线治疗方案。		
药物简介	Trastuzumab 为人源化 IgG1 kappa 单克隆抗体,与人表皮生长因子受体 2 蛋白 ( HER2 ) 的胞外域产生高亲和性结合。HER2 是一种细胞膜表面结合的受体酪氨酸激酶,参与信号转导通路过程导致细胞生长及分裂。在肿瘤细胞中 HER2 过表达。赫赛汀能特异结合于 HER2 受体胞外段从而阻断 HER2 同源二聚体的组成性激活并干扰 HER2 与其它 ErbB 家族成员形成异源二聚体。阻断信号通路,抑制细胞生长和分裂。		
	Ramucirumab 为人血管内皮生长因子受体 2 ( VEGFR-2 ) 的拮抗剂。		

## G9. 胰腺肿瘤

药品	英文名称	靶点	获批资格
厄洛替尼	Erlotinib	EGFR	FDA/NMPA
依维莫司	Everolimus	mTOR	FDA/NMPA
舒尼替尼	Sunitinib	KDR/KIT/PDGFR $\alpha$	FDA/NMPA
药物简介	Erlotinib 可用于治疗结合吉西他滨用于治疗局部晚期,不可切除或转移性胰腺癌。NCCN 临床指南 ( 2018.V2 ) 明确指出,厄洛替尼结合吉西他滨作为复发转移胰腺癌的一线治疗药物。		
	Everolimus 可用于治疗晚期胰腺神经内分泌瘤。NCCN 临床指南 ( 2017.V7 ) 明确指出,依维莫司可用于治疗局部不可切除或转移性胰腺神经内分泌瘤。		
	Sunitinib 可用于治疗不可手术切除,晚期或转移性的分化良好的胰腺神经内分泌肿瘤。NCCN 临床指南 ( 2017.V7 ) 明确指出,舒尼替尼可用于治疗局部不可切除或转移性胰腺神经内分泌瘤。		
	Erlotinib 是一类靶向 EGFR 的小分子酪氨酸激酶抑制剂,该类药物通过阻断表皮生长因子受体 ( EGFR ) 的激酶活性而抑制其磷酸化和下游信号传导,从而起到抗肿瘤作用,抑制肿瘤细胞的增生、分化同时也能增加化疗和放疗的抗肿瘤疗效。		
	Everolimus 是一种 mTOR ( PI3K/AKT 信号通路下游的丝氨酸激酶,能够调控细胞生长、增殖、能动性、存活、蛋白质合成以及转录 ) 抑制剂。Everolimus 有抑免蛋白 FK 结合蛋白 12( FKBP-12 )相结合,形成一种免疫抑制复合物,能够结合并且抑制已经激活的 mTOR。抑制 mTOR 的活性可抑制 T 淋巴细胞活性以及抗原和细胞因子 ( IL-2、IL-4、IL-5 ) 激活,并且抑制抗体的产生。Everolimus 能够抑制缺氧诱导因子 ( HIF-1 ) 的表达,并且降低血管内皮生长因子 ( VEGF ) 的表达,通过抑制 mTOR,可以减少肿瘤细胞的增殖,血管生成以及对葡萄糖的摄取。		
	Sunitinib 是一种广泛激酶抑制剂,通过阻断肿瘤增殖中的多种分子靶标来抑制肿瘤的扩散和增殖,专门用于治疗疾病进展和分化良好不能手术切除的局部晚期或转移性胰腺神经内分泌肿瘤患者以及胃肠道间质瘤 ( GIST ) 或伊马替尼治疗后复发和晚期肾细胞癌。		

## G10. 乳腺癌

药品	英文名称	靶点	获批资格
曲妥珠单抗	Trastuzumab	HER2	FDA/NMPA
帕妥珠单抗	Pertuzumab	HER2	FDA
Kadcyla	Ado trastuzumab emtansine	HER2	FDA
拉帕替尼	Lapatinib	EGFR/HER2/ERBB4	FDA/NMPA
依维莫司	Everolimus	mTOR	FDA/NMPA
帕博西尼	Palbociclib	CDK4/6	FDA/NMPA
利泊昔布	Ribociclib	CDK4/6	FDA
Alpelisib	Alpelisib	PIK3CA	FDA
奥拉帕尼	Olaparib	PARP	FDA
Abemaciclib	Abemaciclib	CDK4/CDK6	FDA

获批适应症	Trastuzumab 可联合多柔比星、环磷酰胺和紫杉醇用于 HER2 过表达乳腺癌的治疗。NCCN 临床指南（2018.V1）明确指出，曲妥珠单抗作为治疗 HER2 阳性乳腺癌的一线治疗药物。
	Pertuzumab 可联合曲妥珠单抗和多西他赛用于 HER2 阳性转移性乳腺癌的治疗、联合曲妥珠单抗和多西他赛用于 HER2 阳性、局部晚期、炎症性或早期乳腺癌的治疗。NCCN 临床指南（2018.V1）明确指出，帕妥珠单抗作为治疗 HER2 阳性乳腺癌的一线治疗药物。
	Ado trastuzumab emtansine 可用于 HER2 阳性转移性乳腺癌二线及以上的治疗。
	Lapatinib 可联合来曲唑用于激素受体阳性和 HER2 过表达的转移性乳腺癌的治疗。NCCN 临床指南（2018.V1）明确指出，拉帕替尼结合卡培他滨或曲妥珠单抗用于治疗 HER2 阳性的复发转移乳腺癌患者。
	Everolimus 可联合依西美坦用于激素受体阳性，HER2 阴性乳腺癌的治疗。NCCN 临床指南（2018.V1）明确指出，依维莫司结合依西美坦用于治疗复发或 IV 期乳腺癌患者。
	Palbociclib 可用于转移性 HER2 阴性 ER 阳性的绝经后乳腺癌患者，需与来曲唑联合用药。
	Ribociclib 可联合来曲唑用药 HR 阳性 HER2 阴性绝经后转移性乳腺癌一线治疗。
	Olaparib 可用于伴随恶性或疑似恶性 BRCA 基因突变的卵巢癌和携带 BRCA 突变的 HER2 阴性转移性乳腺癌患者。
	Abemaciclib 可与氟维司群联用，治疗内分泌治疗后疾病进展的乳腺癌患者。
药物简介	Trastuzumab 是人源化 IgG1 kappa 单克隆抗体，与人表皮生长因子受体 2 蛋白（HER2）的胞外域产生高亲和性结合，结合后曲妥珠单抗诱导 ADCC，抵抗肿瘤细胞过表达的 HER2。HER2 是一种细胞膜表面结合的受体酪氨酸激酶，参与信号转导通路过程导致细胞生长及分裂，在肿瘤细胞中 HER2 过表达，尤其是乳腺癌。
	Pertuzumab 是一种单克隆抗体，它是第一个被称作“HER 二聚化抑制剂”的单克隆抗体。通过结合 HER2，组滞 HER2 与其它 HER2 受体的杂二聚，从而减缓了肿瘤的发生。
	Ado trastuzumab emtansine，曲妥珠单抗-小分子偶联物，是一种靶向 ERBB2 的抗体药物偶联物。抗体部分是曲妥珠单抗，小分子部分是细胞毒素 DM1，为微管抑制剂。Ado trastuzumab emtansine 结合 ERBB2 受体的 IV 结构域，引发受体介导的内化和溶酶体降解，导致含细胞毒素 DM1 释放。DM1 结合至微管蛋白，破坏细胞内微管形成平衡，导致细胞周期停滞和细胞凋亡。此外，体外研究证明 Ado trastuzumab emtansine 与曲妥珠单抗相似，可以抑制 ERBB2 受体信号，介导抗体依赖性细胞毒性。抑制 ERBB2 表达过来的乳腺癌细胞中 ERBB2 胞外结构域的脱落。
	Lapatinib 可阻断 EGFR、HER2、ERK1、ERK2 和 AKT 激酶的磷酸化，也可抑制人类肿瘤细胞系和异种移植中细胞周期蛋白 D 的蛋白水平。
	Everolimus 是一种 mTOR（PI3K/AKT 信号通路下游的丝苏氨酸激酶，能够调控细胞生长、增殖、能动性、存活、蛋白质合成以及转录）抑制剂。Everolimus 与抑免蛋白 FK 结合蛋白 12（FKBP-12）相结合，形成一种免疫抑制复合物，能够结合并且抑制已经激活 mTOR。抑制 mTOR 的活性可抑制 T 淋巴细胞活性以及抗原和细胞因子（IL-2、IL-4、IL-15）激活，并且抑制抗体的产生。Everolimus 能够抑制缺氧诱导因子（HIF-1）的表达，并且降低血管内皮生长因子（VEGF）的表达，通过抑制 mTOR，可以减少肿瘤细胞的增殖，血管生成以及对葡萄糖的摄取。
	Ribociclib 是高选择性细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6（CDK4/6）抑制剂。而细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）有多个成员，均属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族。CDK 依赖与细胞周期蛋白（cyclin）的结合，促进细胞周期时相转变，启动 DNA 合成以及调控细胞转录。CDK4/6 抑制剂可将肿瘤细胞阻滞与 G1 期，从而起到抑制肿瘤增殖的作用。
	Olaparib 是一种多聚 ADP 核糖聚合酶（PARP）抑制剂，作为单药疗法治疗伴随恶性或疑似恶性 BRCA 基因突变（由 FDA 批准的测试方法检测出）的，既往经历过 3 次或以上前线化疗的末期卵巢癌患者。2014 年 12 月，FDA 迅速批准了阿斯利康的卵巢癌药物奥拉帕利（olaparib），



	<p>在此之前欧盟也批准了这种药物。2018 年 1 月 12 日，FDA 批准了 olaparib 的新适应症，用于治疗携带 BRCA 突变的 HER2 阴性转移性乳腺癌。目前，阿斯利康正开展多个 III 期研究，调查奥拉帕利用于 BRCA 突变卵巢癌、胃癌、乳腺癌的治疗。</p> <p>Abemaciclib 是一种 CDK4/6 抑制剂，在 ER+乳腺癌中，CDK4/6-cyclinD-Rb 通路非常重要，且是 ER 信号的关键下游靶标。Abemaciclib 可以阻断 CDK4/6 激酶的活性，恢复细胞周期控制，阻断肿瘤细胞增殖，也就抑制了乳腺癌细胞的生长。最初是于 2017 年 9 月获批，与阿斯利康的药物氟维司群联用，治疗内分泌治疗后疾病进展的患者。</p>
	<p>Alpelisib 是一种口服生物可利用的 PI3K<math>\alpha</math>抑制剂（无细胞试验中 IC<sub>50</sub>：5 nM），具有潜在的抗肿瘤活性。Alpelisib 特异性抑制 PI3K / AKT 激酶（或蛋白激酶 B）信号传导途径中的 PIK3，从而抑制 PI3K 信号传导途径的激活。 这可能导致在易感肿瘤细胞群中抑制肿瘤细胞生长和存活。 Alpelisib 是一款口服小分子<math>\alpha</math>特异性 PI3K 抑制剂，在携带 PIK3CA 基因突变的乳腺癌细胞系中显示出抑制 PI3K 通路的潜力，并具有抑制细胞增殖作用。在 HR+/HER2-晚期乳腺癌中，PI3K 通路的改变是肿瘤恶化、疾病进展和产生治疗耐药性的最常见原因。大约 40% 的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者携带 PIK3CA 基因突变。FDA 于 2019 年 5 月批准了新药 alpelisib（Piqray）片剂与氟维司群联合使用，用于治疗患有晚期或转移性乳腺癌的绝经后女性和男性，这些患者通过 FDA 批准的试验检测为激素受体（HR）阳性，人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性，PIK3CA 突变，接受内分泌治疗方案之中或之后疾病进展。</p>

G11. 胃癌及胃肠道间质瘤

药品	英文名称	靶点	获批资格
曲妥珠单抗	Trastuzumab	HER2	FDA/NMPA
雷莫芦单抗	Ramucirumab	VEGFR-2	FDA
瑞戈非尼	Regorafenib	KDR/TIE2	FDA/NMPA
舒尼替尼	Sunitinib	KDR/KIT/PDGFR $\alpha$	FDA/NMPA
伊马替尼	Imatinib	PDGFR $\alpha$ /PDGFR $\beta$ /KIT	FDA/NMPA
获批适应症	Trastuzumab 可靠用于 HER2 过表达转移胃或食管连接部癌的治疗。NCCN 临床指南（2018.V2）明确指出，曲妥珠单抗作为 HER2 阳性的局限或转移性胃癌的一线治疗药物。		
	Ramucirumab 可以作为单药或与紫杉醇结合，用于治疗氟尿嘧啶或铂类药物化疗进展的晚期胃癌。NCCN 临床指南（2018.V2）明确指出，雷莫芦单抗结合紫杉醇作为胃癌的二线治疗方案。进展/转移性胃癌或食管交界癌。		
	Regorafenib 可用于治疗胃肠道肿瘤 GIST（伊马替尼和舒尼替尼治疗后耐受的患者）。		
	Sunitinib 可用于治疗伊马替尼治疗后耐药或复发的胃肠道肿瘤。		
	Imatinib 可用于治疗恶性胃肠间质瘤。		
药物简介	Trastuzumab 为人源化 IgG1 kappa 单克隆抗体，与人表皮生长因子受体 2 蛋白（HER2）的胞外域产生高亲和性结合。HER2 是一种细胞膜表面结合的受体酪氨酸激酶，参与信号转导通路过程导致细胞生长及分裂。在肿瘤细胞中 HER2 过表达。赫赛汀能特异结合于 HER2 受体胞外段从而阻断 HER2 同源二聚体的组成性激活并干扰 HER2 与其它 ErbB 家族成员形成异源二聚体。阻断信号通路，抑制细胞生长和分裂。		
	Ramucirumab 为血管内皮生长因子受体 2（VEGFR-2）的拮抗剂。		
	Regorafenib 是一种多激酶抑制剂，结合并抑制表皮生长因子受体 VEGFR1/2/3、RET、KIT、PDGFR $\beta$ 和 RAF 激酶，导致肿瘤血管生长及细胞分化受抑制。VEGFRs 是受体酪氨酸激酶，在肿瘤血管生长过程中起到十分重要的作用，RET、KIT、PDGFR $\beta$ 为受体酪氨酸激酶，RAF 为丝氨酸/苏氨酸特异性激酶。		
	Sunitinib 是一种广泛激酶抑制剂，通过阻断肿瘤增殖中的多种分子靶标来抑制肿瘤的扩散和增殖，专门用于治疗疾病进展和分化良好不能手术切除的局部晚期或转移性胰腺神经内分泌肿瘤患者以及胃肠道间质瘤（GIST）或伊马替尼治疗后复发和晚期肾细胞癌（RCC）。		
	Imatinib 为 v-Abl、c-kit 和 PDGFR 的多靶向抑制剂。		

G 核心基因简介

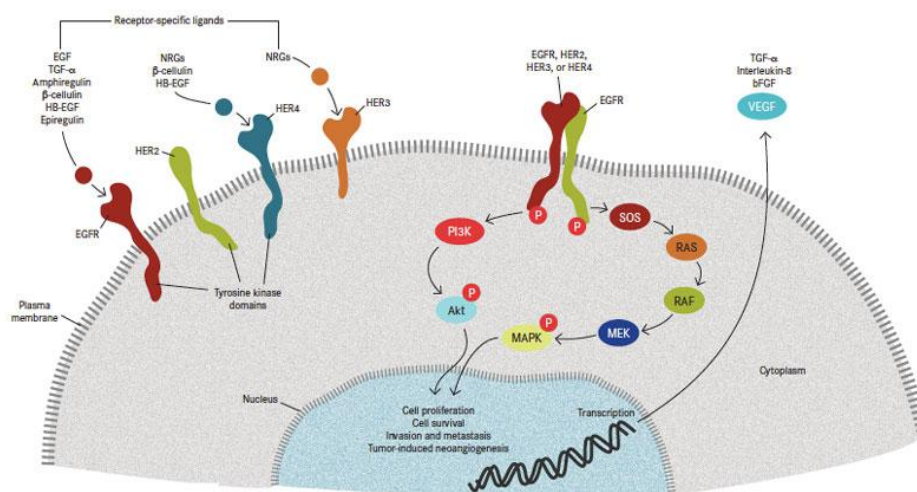
大部分的人类上皮癌会发生表皮生长因子受体(EGFR)家族受体和生长因子功能性激活。正因为此,EGFR 是第一个被作为癌症治疗靶标的生长因子受体。EGFR 表达蛋白属于四种跨膜受体蛋白之一，每一种受体可以选择性连接 10 种配体之一。配体与单链 EGFR 连接后，与受体形成二聚体，通过酪氨酸激酶活性导致受体自身磷酸化激活。自身磷酸化触发一系列的胞内信号通路，从而导致癌细胞的扩增、凋亡阻碍、浸润和转移，激发肿瘤血管生成。

The majority of human epithelial cancers are marked by functional activation of growth factors and receptors of the epidermal growth factor receptor (EGFR) family. Given this phenomenon, EGFR was the first growth factor receptor to be proposed as a target for cancer therapy. EGFR is a transmembrane receptor

belonging to a family of four related proteins (Fig. 1). Ten different ligands can selectively bind to each receptor. After a ligand binds to a single-chain EGFR, the receptor forms a dimer<sup>3</sup> that signals within the cell by activating receptor autophosphorylation through tyrosine kinase activity. Autophosphorylation triggers a series of intracellular pathways that may result in cancer-cell proliferation, blocking apoptosis, activating invasion and metastasis, and stimulating tumor-induced neovascularization.

拮抗 EGFR 单抗, 如西妥昔单抗, 可以连接 EGFR 胞外区域受体部分, 形成二聚体, 从而阻断配体引起的 EGFR 酪氨酸激酶通路。而 EGFR 小分子酪氨酸激酶抑制剂, 如厄洛替尼、吉非替尼, 可以通过细胞膜进入细胞, 通过 ATP 作用与胞内 EGFR 酪氨酸激酶催化区域连接, 从而抑制 EGFR 自身磷酸化作用, 阻断下游通路激活。拮抗 EGFR 单抗可以专一性识别 EGFR, 因此对受体有很高的选择性。另外, 不同的 EGFR 小分子酪氨酸激酶抑制剂可以阻断不同的酪氨酸激酶生长因子受体, 包括 EGFR 家族的其他成员, 或者血管生成生长因子受体 VEGFR。

Anti-EGFR monoclonal antibodies, such as cetuximab, bind to the extracellular domain of EGFR when it is in the inactive configuration, compete for receptor binding by occluding the ligand-binding region, and thereby block ligand-induced EGFR tyrosine kinase activation. Small-molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors, such as erlotinib and gefitinib, compete reversibly with ATP to bind to the intracellular catalytic domain of EGFR tyrosine kinase and, thus, inhibit EGFR autophosphorylation and downstream signaling. Anti-EGFR monoclonal antibodies recognize EGFR exclusively and are therefore highly selective for this receptor. In addition, various small-molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors can block different growth factor receptor tyrosine kinases, including other members of the EGFR family, or the vascular endothelial growth factor receptor.



**Signal Transduction Pathways Controlled by the Activation of EGFR**

亚裔非小细胞肺癌患者 ( NSCLC ) 中, EGFR 突变频率约为 50%。EGFR 突变激活, 可以为肺癌患者选择适合的治疗方案提供重要的生物学依据。EGFR 突变, 特别是 19 外显子缺失、21 外显子 ( L858R、L861 ) 等敏感性突变的患者对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 ( EGFR-TKIs ) 敏感, 如厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼等。NSCLC 患者在接受一二线 EGFR-TKIs 治疗后会获得获得性耐药。其中主要耐药原因为 T790M 获得性突变, 这种突变可以降低 EGFR 抑制剂抑制剂的束缚, 绕开对 EGFR 的抑制作用, 引起其他基因的突变, 诱发其他原癌基因启动。奥希替尼 AZD9291 是靶向一代和二代 EGFR-TKIs 耐药后的 EGFR 双突变 ( 敏感突变+T790M ) 的小分子抑制剂, 临床用于 T790M 导致的 EGFR-TKIs 耐药展现出良好的抗肿瘤活性。

## 参考文献

N Engl J Med. 2008;358:1160-1174.

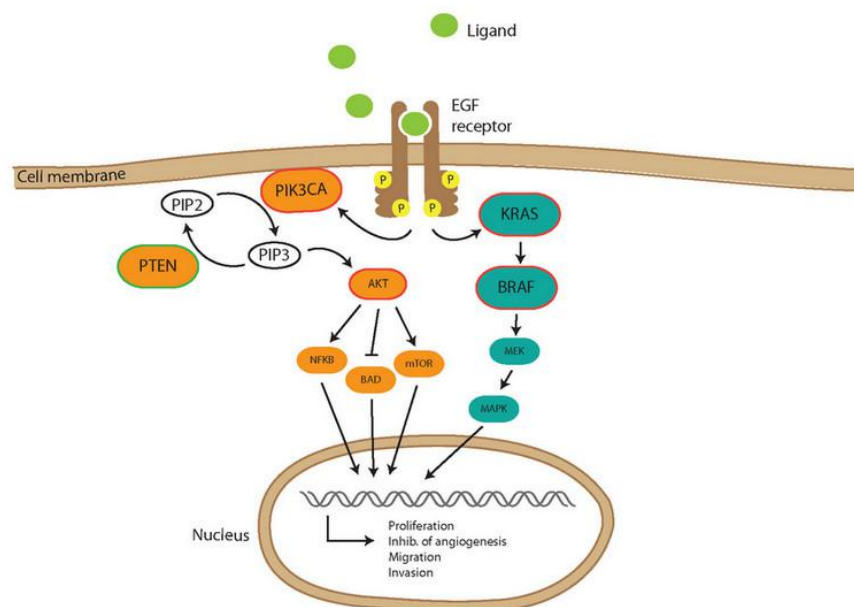
N Engl J Med 2015;372:1689-99.

非小细胞肺癌 NCCN 临床实践指南 2018 年 V3 版.

## G 核心基因简介 Introduction

KRAS 编码的 KRAS 蛋白可以调节两个信号通路: PI3K/PTEN/AKT 和 RAF/MEK/ERK。围绕这两条通路正在进行抗肿瘤药物的研究。EGFR 与其配体结合形成二聚体, 便会激活酪氨酸激酶活性, 导致 KRAS 基因和相关的信号通路。靶向 EGFR 的药物, 阻断二聚体形成, 可以控制 KRAS 的上游通路。

The KRAS gene encodes the KRAS protein that regulates 2 such signaling pathways: PI3K/PTEN/AKT and RAF/MEK/ERK. These pathways are targets of anti-cancer drugs that are currently in development. Drugs targeting EGFR, which controls these pathways upstream from KRAS, are already available. When bound to its ligand, EGFR stimulates tyrosine kinase activity, leading to activation of KRAS and the signaling pathways.



**MAPK signaling pathway**

目前，靶向 EGFR 治疗结直肠癌和非小细胞肺癌的药物主要有两类：1、单抗（如西妥昔单抗和帕尼单抗），阻碍配体连接和 EGFR 激活；2、酪氨酸激酶抑制剂（如厄洛替尼），与 EGFR 酪氨酸激酶域结合，阻断信号通路激活。然而这是依赖于 EGFR 激活，如果下游 KRAS 基因发生突变，这几种药物会表现出无效或者效率低。如非小细胞肺癌患者，EGFR 酪氨酸激酶抑制剂可以阻断 EGFR 激活，但其不能阻断突变的 KRAS 蛋白。因此，KRAS 突变的非小细胞肺癌患者会对厄洛替尼与吉非替尼产生耐药性。肿瘤中 KRAS 基因发生突变主要发生在 2 号外显子（12 和 13 密码子）和 3 号外显子（61 号密码子）。结直肠癌与非小细胞肺癌中，KRAS 的 12 和 13 密码子突变与靶向 EGFR 治疗缺乏响应有关。NCCN 临床实践指南中指出，结直肠癌或者非小细胞肺癌患者在接受靶向 EGFR 治疗前应进行 KRAS 基因突变状态的检测，KRAS 基因发生突变的患者应考虑更改治疗方案。

Current therapies targeting EGFR are used to treat colorectal cancer (CRC) and non-small-cell lung cancer (NSCLC) and employ either 1) monoclonal antibodies (eg, cetuximab and panitumumab) that prevent ligand binding and EGFR activation or 2) tyrosine kinase inhibitors (eg, erlotinib) that prevent activation of the signaling pathways. However, if the signaling pathways are activated independent of EGFR, as happens when the KRAS gene is mutated, these drugs are rendered ineffective. Although EGFR TKIs can block EGFR activation, they cannot block the activity of the mutated KRAS protein. Thus, NSCLC patients with KRAS mutations tend to be resistant to erlotinib and gefitinib. KRAS mutations frequently found in neoplasms include those at exon 2 (codons 12 and 13) and exon 3 (codon 61). Mutations in KRAS codons 12 and 13 have been associated with lack of response to EGFR-targeted therapies in both CRC and NSCLC patients. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommends KRAS mutation testing before initiating EGFR-targeted therapies for CRC or NSCLC. NCCN further recommends alternative therapies be considered for patients with KRAS mutations.

## 参考文献

- J Clin Oncol. 2008;26:374-379.
- Lancet Oncol. 2008;9:962-972.
- Clin Cancer Res. 2009;15:5267-5273.
- PLoS Med. 2005;2:e17.
- Clin Cancer Res. 2007;13:2890-2896.
- J Gastrointest Oncol 2015;6(6):660-667.

## G 核心基因简介 Introduction

BRAF 是 RAS-（鸟苷酸结合蛋白）活化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。在调节 MAPK（有丝分裂原活化蛋白激酶）信号通路发挥重要作用，调节着细胞的生长和分化。MAPK 信号通路是人类癌症有关是由于频繁发生原癌基因 RAF 家族发生突变。BRAF V600E 位点突变是最常见的突变形式，约占 BRAF 突变的 90%，其他突变形式包括 BRAF V600K 和 BRAF V600R 等。

BRAF is a RAS-(guanine nucleotide binding protein) activated serine/threonine protein kinase. It plays a central role in regulating the MAPK (mitogen-activated protein kinase) signalling pathway that normally regulates cell growth, division, and differentiation. The MAPK signalling pathway has long been associated with



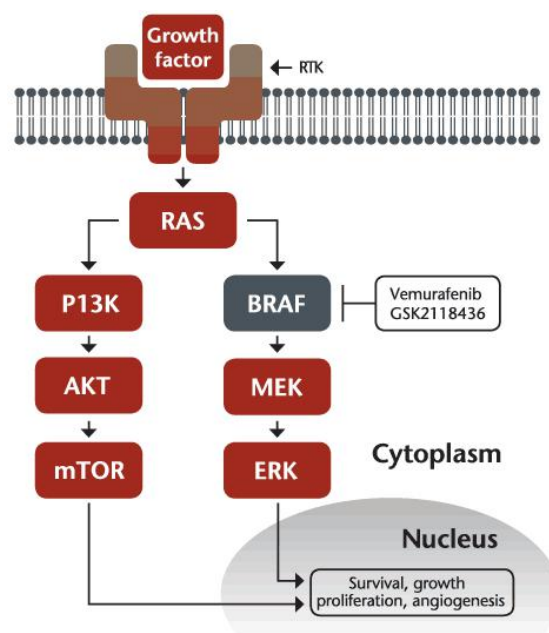
human cancers due to frequent oncogenic mutations identified in RAF family members. The V600E activating mutation in BRAF (substitution of a valine for glutamic acid at position 600) is the most common mutation accounting for over 90% of BRAF mutations although other activating mutations are known (e.g., BRAF V600K and BRAF V600R).

BRAF 激酶活性的显著增加导致细胞增殖不受控制、细胞凋亡水平下降、浸润能力增加、转移潜力增加等发生。BRAF V600E 抑制导致 MAPK 活性受到抑制，细胞生长受到抑制、凋亡、恶性表型逆转，作为集中治疗策略。

It significantly increases the kinase activity of BRAF resulting in uncontrolled cell growth, reduced apoptosis, increased invasiveness, and increased metastatic potential. V600E inhibition leads to inhibition of MAPK activation and, therefore, to growth arrest, apoptosis, and reversal of the malignant phenotype, making this an ideal target on which to focus therapeutic strategies.

黑色素瘤中发生 BRAF 突变的频率约为 50%，目前正在开展的针对于 BRAF 抑制剂的临床研究有很多，FDA 批准 BRAF 抑制剂曲美替尼联合达拉非尼用于治疗 BRAF V600 突变的黑色素瘤患者的治疗。

It was discovered that approximately 50% of human melanomas harbour an activating mutation in BRAF. While a number of agents with some BRAF inhibitory activity have been studied in oncology. Vemurafenib is one such agent that has been approved by FDA. Confirm the presence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAFINLAR in combination with trametinib.



Signal transduction pathways in melanoma

## 参考文献

- New Evidence in Oncology.2012;108-120
- Cancer 2010;116(21):4902-4913. 32.
- Cancer Cell 2004;6(4):313- 319. 33.
- Semin Oncol 2011;38(2):236-242. 34.
- Nature 2002;417(6892):949-954. 35.
- J Clin Oncol 2010;28(15s):8503. 36.
- J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Abstracts) 2012;30(suppl):LBA8500.

## G 核心基因简介 Introduction

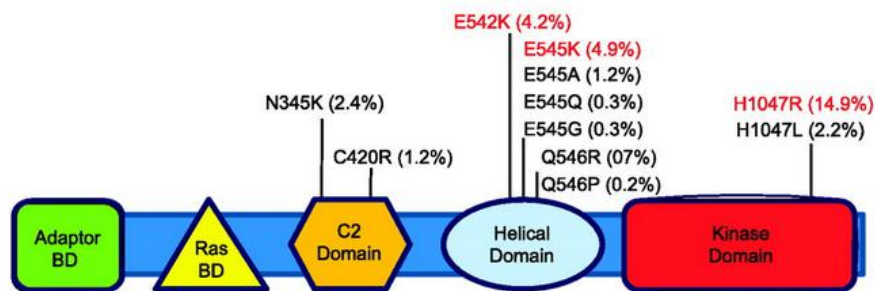
PIK3CA 基因编码 p110α 蛋白，p110α 蛋白属于肌醇磷脂 3-激酶(PI3-K)的亚基。PI3-K 属于脂质激酶家族一员，参与很多细胞进程，如细胞生长、增殖、分化、活动和生存。PI3-K 由是一种异源二聚体，有 85kDa 的调节亚基和 110kDa 的催化亚基组成，PIK3CA 基因编码催化亚基的一种 p110α。p110α 蛋白之所以叫催化亚基，是因为他可以履行 PI3K 的活性。PIK3CA 突变发生在多种癌症中。癌症相关的突变多为错义突变，常见突变位点为 Glu-542、Glu-545 和 His-1047。

The PIK3CA gene provides instructions for making the p110 alpha (p110α) protein, which is one piece (subunit) of an enzyme called phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) are a family of lipid kinases involved in many cellular processes, including cell growth, proliferation, differentiation,

motility, and survival. PI3K is a heterodimer composed of 2 subunits—an 85 kDa regulatory subunit (p85) and a 110 kDa catalytic subunit. The PIK3CA gene encodes p110 $\alpha$ , one of the catalytic subunits. The p110 $\alpha$  protein is called the catalytic subunit because it performs the action of PI3K. PIK3CA mutations are involved in various type of cancer. Most of the cancer-associated mutations are missense mutations and map to one of the three hotspots: Glu-542; Glu-545 and His-1047.

PIK3CA 基因突变肺鳞癌的发生频率为 3.9%，肺腺癌发生频率为 2.7%。非小细胞肺癌患者发生 PIK3CA 单基因突变会有较差的预后。EGFR/KRAS 野生型非小细胞肺癌患者，PIK3CA 突变可以作为非小细胞肺癌个体化治疗策略之一。

PIK3CA mutation was found in 3.9% of squamous cell carcinoma and 2.7% of adenocarcinoma. The poor prognosis of patients with single PIK3CA mutation in NSCLC and the prognostic value of PIK3CA mutation in EGFR/KRAS wildtype subgroup suggest the distinct mutation status of PIK3CA gene should be determined for individual therapeutic strategies in NSCLC.



depiction of the PIK3CA gene with key functional domains identified. The PIK3CA HS mutation terminology is based on their frequency of detection in cancers (E542K, E545K, and H1047R: highlighted in red). Other PIK3CA missense mutations are identified less commonly but most cluster at or near the HS mutation sites. The PIK3CA mutation rates (%) are identified for each PIK3CA mutation in the 590 breast tumors.

很多常见的恶性肿瘤都会发生 PIK3CA 原癌基因突变，如乳腺癌、卵巢癌、脑癌、肝癌、肺癌和结直肠癌。基于大样本研究，结直肠癌中，PIK3CA 基因常见热点突变位于 9 和/或 20 外显子，突变频率约为 15-20%。有很多研究表明 IV 期结直肠癌，PIK3CA 突变可以预测抗 EGFR 治疗的耐药性。结直肠癌患者发生 PIK3CA 突变，可以作为阿司匹林治疗响应的一个预测生物靶点。

Activating PIK3CA oncogene mutations are observed in various malignancies including breast cancer, ovarian cancer, brain tumor, hepatocellular carcinoma, lung cancer and colon cancer. The prevalence of PIK3CA exon 9 and/or exon 20 hotspot mutations in colorectal cancers is approximately 15-20% in large population-based studies. PIK3CA mutation may predict resistance to anti-EGFR therapy in stage IV colorectal cancer. PIK3CA mutation in colorectal cancer as a potential biomarker to predict response to aspirin therapy.

## 参考文献

- Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Aug 14; 104(33): 13450–13454.
- PLoS ONE 9(2): e88291.
- Oncogene 24: 1477-1480, 2005.
- Oncogene. 2014 Jun 5; 33(23): 2949–2955.
- N Engl J Med 2012;367:1596-606.
- Clin Cancer Res. 2009;15(16):5049-5059.
- Nat Med. 2008 Dec;14(12):1351-6.