

优享版 肿瘤用药基因检测

报告



值得信赖吉因加，走对临床决策每一步

目录



扫码查验 报告真伪

一、报告正文

基本信息

检测小结

指南标志物检测结果

靶向药物提示

化疗药物检测结果及解析

基因组变异检测结果

二、检测结果解析

基因组变异解析及靶向药物解析

免疫检查点抑制剂治疗相关指标检测结果及解析

基因组变异解析

三、附录

NCCN 指南

基因检测列表

质控结果

检测方法说明

报告正文

◆ 基本信息

| 受检者信息 | 样本信息 | 送检信息 |
|------------------------------|-------------------|------------------|
| 姓名：武彩彩 | 样本编号：241223082 | 送检单位：- |
| 性别：女 | 样本类型：福尔马林浸泡组织(肺) | 送检医生：- |
| 出生年月：1964-09-24 | 样本采集日期：2024-08-12 | 送检项目：肿瘤用药基因检测优享版 |
| 身份证/护照：142702***** | 样本接收日期：2024-08-14 | |
| 联系电话：15210642375 | 报告日期：2024-08-20 | |
| 临床诊断：(右中间段远端) 考虑肉瘤样癌；家族史：无 | | |
| 治疗史 用药史： 奥希替尼+卡马替尼 | | |

◆ 检测小结

基于二代测序技术，检测与肿瘤相关的 96 个基因的四种类型（包括点突变、小片段的插入缺失、拷贝数变异和目前已知的融合基因）变异。

| 靶向用药指导 | |
|--|--|
| 检出 2 个变异，其中 2 个与靶向药物相关（EGFR p.L858R、TP53 p.T150Hfs*20） | |
| 提示获益 | 已批准用于本癌种： 阿法替尼、阿美替尼、Amivantamab+卡铂+培美曲塞、安罗替尼、贝福替尼、达可替尼、厄洛替尼、厄洛替尼+雷莫芦单抗、伏美替尼、吉非替尼、埃克替尼、依沃西单抗+培美曲塞+卡铂、奥希替尼、奥希替尼+培美曲塞+〔顺铂或卡铂〕、信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂、瑞齐替尼 |
| | 已批准用于其他癌种： 厄洛替尼+贝伐珠单抗、阿美替尼+安罗替尼、阿美替尼+贝伐珠单抗、伏美替尼+安罗替尼 |
| | 临床试验期： Amivantamab 联合 Lazertinib、Lazertinib、Nazartinib、Zorifertinib、AZD1775 |
| 提示耐药 | 已批准用于本癌种： 无 |
| | 已批准用于其他癌种： 无 |
| 研究结论不一致 | 已批准用于本癌种： 无 |
| | 已批准用于其他癌种： 无 |
| 免疫用药指导 | |
| 微卫星稳定（MSS） | 无 |
| 未检出 MMR 基因致病/疑似致病 | 无 |
| 化疗用药指导 | |
| 敏感性较高 | 无 |
| 毒副作用较低 | 长春碱类、依托泊苷 |

注：

- 抗血管类靶向药物通过抑制肿瘤血管形成而控制肿瘤生长，其临床应用不依赖于基因检测结果。
- 现有指南/文献研究表明 MSI-H/dMMR 的结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、胰腺癌等患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗时有显著获益（NCCN 指南.2021；2021 ASCO abstract2569）。
- 本检测仅包括单一肿瘤样本，未包括对照样本。变异是否为胚系来源是基于数据库和变异丰度的算法预测，不能完全确定突变来源。如需确定胚系突变，建议患者送检外周血白细胞或正常组织进行肿瘤遗传风险基因检测。
- 本检测主要用于辅助临床决策，检测结果仅供临床参考，不代表临床决策意见。

◆ 指南标志物检测结果

| 基因/标志物 | 检测内容 | 检测结果(频率/拷贝系数/胚系突变) |
|-----------------|-------------------------|--------------------|
| EGFR | 外显子 18 | - |
| | 外显子 19 | - |
| | 外显子 20 (包括 T790M) | - |
| | 外显子 21 | p.L858R(45.7%) |
| ERBB2(HER2) | 扩增 | - |
| | 突变 | - |
| ALK | 重排 | - |
| | 突变 | - |
| ROS1 | 重排 | - |
| MET | 扩增 | - |
| | 14 号外显子跳跃 | - |
| RET | 重排 | - |
| | 突变 | - |
| BRAF | 密码子 600 | - |
| KIT | 外显子 9 | - |
| | 外显子 11 | - |
| | 外显子 13 | - |
| | 外显子 17 | - |
| PDGFRA | 外显子 12 | - |
| | 外显子 18 | - |
| BRCA1 | 突变 | - |
| BRCA2 | 突变 | - |
| KRAS | 密码子 12/13/59/61/117/146 | - |
| | 其他位点突变 | - |
| NRAS | 密码子 12/13/59/61/117/146 | - |
| | 其他位点突变 | - |
| PIK3CA | 突变 | - |
| FGFR2 | 重排 | - |
| | 突变 | - |
| FGFR3 | 重排 | - |
| | 突变 | - |
| NTRK1 | 重排 | - |
| IDH1 | 突变 | - |
| 微卫星不稳定性 (MSI) | - | MSS |
| MLH1 胚系突变 | 胚系突变 | - |
| MSH2 胚系突变 | 胚系突变 | - |
| MSH6 胚系突变 | 胚系突变 | - |
| PMS2 胚系突变 | 胚系突变 | - |

注：

- “ - ” 表示本次检测未发现与用药相关的变异。
- 本癌种相关指南分子标志物依据美国食品药品监督管理局（FDA）、国家药品监督管理局（NMPA）、美国国家综合癌种网络（NCCN）等权威机构的专业临床指南及相关专家共识进行汇总。检测结果中的“-”仅代表未检出靶向药物治疗相关变异，不包含临床意义未明变异。检测结果仅供医生或医学研究人员进行使用和解读，不包含任何临床建议。
- 本检测仅包括单一肿瘤样本，未包括对照样本。变异是否为胚系来源是基于数据库和变异丰度的算法预测，不能完全确定突变来源。如需确定胚系突变，建议患者送检外周血白细胞或正常组织进行肿瘤遗传风险基因检测。

◆ 靶向药物提示

| 基因组变异 | 突变频率/拷贝数/胚系变异 | FDA/NMPA/其他机构批准用于本癌种 | FDA/NMPA/其他机构批准用于其他癌种 | 临床试验期药物 |
|---------------------------|---------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| EGFR p.L858R (EX21) | 45.7% | 阿法替尼*(A级, 敏感) | | |
| | | 阿美替尼*(A级, 敏感) | | |
| | | Amivantamab+卡铂+培美曲塞*(A级, 敏感) | | |
| | | 安罗替尼*(A级, 敏感) | | |
| | | 贝福替尼*(A级, 敏感) | | |
| | | 达可替尼*(A级, 敏感) | | |
| | | 厄洛替尼*(A级, 敏感) | 厄洛替尼+贝伐珠单抗(A级, 敏感) | Amivantamab 联合 Lazertinib(C级, 敏感) |
| | | 厄洛替尼+雷莫芦单抗*(A级, 敏感) | 阿美替尼+安罗替尼(C级, 敏感) | Lazertinib(C级, 敏感) |
| | | 伏美替尼*(A级, 敏感) | 阿美替尼+贝伐珠单抗(C级, 敏感) | Nazartinib(C级, 敏感) |
| | | 吉非替尼*(A级, 敏感) | 伏美替尼+安罗替尼(C级, 敏感) | Zorifertinib(C级, 敏感) |
| | | 埃克替尼*(A级, 敏感) | | |
| | | 依沃西单抗+培美曲塞+卡铂*(A级, 敏感) | | |
| | | 奥希替尼*(A级, 敏感) | | |
| TP53 p.T150Hfs*20 | 42.1% | 奥希替尼+培美曲塞+[顺铂或卡铂]*(A级, 敏感) | | |
| | | 信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂*(A级, 敏感) | | |
| | | 瑞齐替尼*(C级, 敏感) | | |
| | | - | - | AZD1775(C级, 敏感) |

注：

- "-"：本次检测未发现相关变异/药物。
- 本检测主要用于辅助临床决策，检测结果仅供临床参考，不代表临床决策意见，所列举的药物或基因变异并未按照基因或者药物的重要性排序，具体决策需参照临床实际。
- 变异与药物敏感性的证据等级根据 AMP/ASCO/CAP 发布的癌症变异解读指南（PMID: 27993330）共分为四个等级：A级（被 FDA 批准于特定癌症类型或收录入专业临床指南）；B级（较大规模的临床研究结果证实，且取得临床专家共识）；C级（FDA 或其他专业机构批准于其他癌症类型；或已作为临床筛选的筛选入组标准；或者有多个小型研究支持）；D级（临床前研究、或者是少数案例报道支持）。
- 本检测仅包括单一肿瘤样本，未包括对照样本。变异是否为胚系来源是基于数据库和变异丰度的算法预测，不能完全确定突变来源。如需确定胚系突变，建议患者送检外周血白细胞或正常组织进行肿瘤遗传风险基因检测。
- 更多临床试验招募信息可参考中国药物临床试验登记与信息公示平台(www.chinadrugtrials.org.cn)和美国临床试验数据库(<https://clinicaltrials.gov/>)。
- 药物获批信息：
*阿法替尼（Afatinib），2013年7月12日FDA批准用于具有EGFR基因19号外显子缺失或21号外显子（L858R）突变的转移性非小细胞肺癌的一线治疗。2018年1月12日FDA批准用于治疗携带非耐药性EGFR突变转移性非小细胞肺癌的一线治疗。2017年2月21日，NMPA批准用于既往未接受过EGFR-TKI治疗的EGFR基因敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，以及含铂化疗期间或化疗后疾病进展的局部晚期或转移性鳞状组织学类型的非小细胞肺癌。
*阿美替尼（Almonertinib），2020年3月，NMPA批准用于既往经EGFR-TKI治疗时或治疗后出现疾病进展且存在EGFR T790M突变阳性局部晚期或转移性NSCLC成人患者的治疗；2021年12月16日，NMPA批准用于治疗具有表皮生长因子受体外显子19缺失或外显子21（L858R）突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者的一线治疗。
*Amivantamab+卡铂+培美曲塞，2024年3月1日，FDA批准用于有EGFR外显子20插入突变的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗。
*安罗替尼（Anlotinib），2018年5月，NMPA批准用于既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗，对于存在EGFR突变或ALK融合的患者，在开始安罗替尼治疗前应接受相应的标准靶向药物治疗后进展，且至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发。
*贝福替尼（Befotertinib），2023年5月31日，NMPA批准用于既往经EGFR TKI治疗出现疾病进展，并且伴随EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。2023年10月12日，NMPA批准用于具有表皮生长因子受体（EGFR）外显子19缺失或外显子21（L858R）置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者的一线治疗。
*达可替尼（Dacomitinib），2018年9月28日FDA批准用于具有EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R突变的转移性非小细胞肺癌

(NSCLC) 患者的一线治疗。2019 年 5 月 17 日, NMPA 批准用于具有 EGFR 基因 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗。

*厄洛替尼 (Erlotinib), 2004 年 11 月 8 日 FDA 批准用于治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌; 2005 年 11 月 2 日 FDA 批准联合吉西他滨用于治疗不可切除或转移性胰腺癌; 2013 年 5 月 14 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 19 号外显子缺失或 21 号外显子 (L858R) 突变的非小细胞肺癌一线治疗。2021 年 5 月 31 日, NMPA 批准用于表皮生长因子受体 (EGFR) 基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一线治疗、维持治疗或既往接受过至少一次化疗进展后的二线及以上的治疗。

*厄洛替尼+雷莫芦单抗 (Erlotinib and Ramucirumab), 2020 年 5 月 29 日, FDA 批准用于 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R) 突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一线治疗。

*伏美替尼 (Furmonertinib), 2021 年 3 月 3 日, NMPA 批准用于既往经表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗时或治疗后出现疾病进展, 并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的治疗; 2022 年 6 月 30 日, NMPA 批准用于具有表皮生长因子受体外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R) 置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者的一线治疗。

*吉非替尼 (Gefitinib), 2015 年 7 月 13 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 19 号外显子缺失或 21 号外显子 (L858R) 突变的转移非小细胞肺癌一线治疗; 2003 年 5 月 5 日 FDA 批准用于治疗晚期或转移性非小细胞肺癌。2005 年 2 月 NMPA 获批用于治疗既往接受过化学治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。2011 年 2 月 NMPA 获批适用于表皮生长因子受体酪氨酸激酶基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗。

*埃克替尼 (Icotinib), 2011 年 6 月 7 日, NMPA 批准用于既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的治疗, 既往化疗主要是指以铂类为基础的联合化疗。2014 年 11 月 13 日, NMPA 批准用于表皮生长因子受体 (EGFR) 基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一线治疗; 2021 年 6 月 3 日, NMPA 批准用于 EGFR 基因敏感突变的非小细胞肺癌患者术后辅助治疗。

*依沃西单抗, 2024 年 5 月 24 日, NMPA 批准联合培美曲塞和卡铂, 用于经 EGFR TKI 治疗后进展的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的治疗。

*奥希替尼 (Osimertinib), 2015 年 11 月 13 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 T790M 突变的非小细胞肺癌; 2018 年 4 月 19 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 EX19 缺失或 EX21 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗; 2020 年 12 月 18 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 EX19 缺失或 EX21 L858R 突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者肿瘤切除术后的辅助治疗; 2024 年 2 月 16 日, FDA 批准联合铂类化疗用于肿瘤有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。2017 年 3 月, NMPA 批准用于既往经表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗时或治疗后出现疾病进展, 且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的治疗; 2019 年 9 月 4 日, NMPA 批准用于具有表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R) 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的一线治疗; 2021 年 4 月 NMPA 批准用于具有表皮生长因子受体 (EGFR) 敏感突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者肿瘤切除术后的辅助治疗。

*奥希替尼+培美曲塞+ (顺铂或卡铂), 2024 年 2 月 16 日, FDA 批准用于肿瘤有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (la/mNSCLC) 患者。2024 年 6 月 25 日, NMPA 批准奥希替尼联合培美曲塞和铂类化疗药物用于 EGFR 敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗。

*信迪利单抗 (Sintilimab), 2023 年 5 月 9 日, NMPA 批准信迪利单抗联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂, 用于经 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的治疗。

*瑞齐替尼 (Rezivertinib), 2024 年 5 月 20 日, NMPA 批准用于既往经 EGFR TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展, 并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗。

◆ 化疗药物检测结果及解析

| 药物类别 | 检测项目 | 药物 | 基因 | 检测位点 | 等级 | 检测结果 | 结果解析 |
|------|------|-------------------|----------------|------------------------|----|---------|------------|
| 铂类 | 毒副作用 | 顺铂 | <i>XPC</i> | rs2228001 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较高 |
| | | 铂类化合物 | <i>GSTP1</i> | rs1695 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较低 |
| | | 顺铂、铂、铂化合物 | <i>ERCC1</i> | rs3212986 | 3 | CC | 毒副作用风险可能较高 |
| | | 卡铂、顺铂、奥沙利铂、铂、铂化合物 | <i>ERCC1</i> | rs11615 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较低 |
| | 药物敏感 | 铂类化合物 | <i>XRCC1</i> | rs1799782 | 3 | GA | 药物敏感性可能较高 |
| | | 卡铂、顺铂、奥沙利铂、铂、铂化合物 | <i>ERCC1</i> | rs11615 | 3 | GG | 药物敏感性可能较高 |
| | | | <i>XRCC1</i> | rs25487 | 2B | CT | 药物敏感性可能较低 |
| | | | | | | | |
| 甲氨蝶呤 | 毒副作用 | 甲氨蝶呤 | <i>MTHFR</i> | rs1801133 | 2A | AA | 毒副作用风险可能较高 |
| | | | <i>MTRR</i> | rs1801394 | 3 | AA | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>ABCB1</i> | rs1045642 | 3 | AG | 毒副作用风险中等 |
| | 药物敏感 | 甲氨蝶呤 | <i>ATIC</i> | rs4673993 | 2B | CT | 药物敏感性可能较低 |
| 紫杉类 | 毒副作用 | 紫杉醇 | <i>ABCB1</i> | rs1045642 | 3 | AG | 毒副作用风险可能较高 |
| | | | <i>SOD2</i> | rs4880 | 3 | AA | 毒副作用风险可能较高 |
| | | 多西他赛 | <i>ERCC1</i> | rs3212986 | 3 | CC | 毒副作用风险可能较高 |
| | | | <i>ERCC1</i> | rs11615 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较低 |
| | | 紫杉烷类 | <i>ABCB1</i> | rs2032582 | 3 | CA | 毒副作用风险中等 |
| | 药物敏感 | 紫杉醇 + 顺铂 | <i>TP53</i> | rs1042522 | 3 | GG | 药物敏感性可能较低 |
| | | 紫杉醇 | <i>ABCB1</i> | rs2032582 | 3 | CA | 药物敏感性中等 |
| | | | | | | | |
| 环磷酰胺 | 毒副作用 | 环磷酰胺 | <i>XRCC1</i> | rs25487 | 4 | CT | 毒副作用风险可能较低 |
| | | 环磷酰胺+表柔比星 | <i>GSTP1</i> | rs1695 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较高 |
| | 药物敏感 | 环磷酰胺 | <i>XRCC1</i> | rs25487 | 4 | CT | 药物敏感性可能较低 |
| | | | <i>SOD2</i> | rs4880 | 3 | AA | 药物敏感性可能较高 |
| | | 环磷酰胺+表柔比星 | <i>GSTP1</i> | rs1695 | 3 | GG | 药物敏感性可能较低 |
| 伊立替康 | 毒副作用 | 伊立替康 | <i>UGT1A1</i> | rs8175347 UGT1A1*28 | 1A | 6TA/6TA | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>UGT1A1</i> | rs4148323 UGT1A1*6 | 1B | GG | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>C8orf34</i> | rs1517114 | 3 | CG | 毒副作用风险可能较高 |
| | | | | | | | |
| 依托泊苷 | 毒副作用 | 依托泊苷 | <i>ABCB1</i> | rs1045642 | 3 | AG | 毒副作用风险可能较低 |
| 蒽环类 | 毒副作用 | 蒽环类 | <i>CBR3</i> | rs1056892 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较高 |
| | | | <i>SLC28A3</i> | rs885004 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较高 |
| | | | <i>SLC28A3</i> | rs7853758 | 2B | GG | 毒副作用风险可能较高 |

| | | | | | | | |
|-----------|------|------------------|----------------|------------|----|----|------------|
| | 药物敏感 | 蒽环类 | <i>NQO1</i> | rs1800566 | 3 | AA | 药物敏感性可能较低 |
| 卡培他滨 | 毒副作用 | 卡培他滨为基础化疗 | <i>MTHFR</i> | rs1801131 | 3 | TT | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>DPYD</i> | rs2297595 | 2A | TT | 毒副作用风险可能较低 |
| | | 5-Fu 或卡培他滨 | <i>MTHFR</i> | rs1801133 | 3 | AA | 毒副作用风险可能较高 |
| | | 卡培他滨 | <i>DPYD</i> | rs67376798 | 1A | TT | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>DPYD</i> | rs55886062 | 1A | AA | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>DPYD</i> | rs3918290 | 1A | CC | 毒副作用风险可能较低 |
| 5-Fu、氟嘧啶类 | 毒副作用 | 5-Fu 单药或联合卡培他滨 | <i>DPYD</i> | rs2297595 | 2A | TT | 毒副作用风险可能较低 |
| | | 5-Fu 或卡培他滨 | <i>MTHFR</i> | rs1801133 | 3 | AA | 毒副作用风险可能较高 |
| | | 5-Fu+亚叶酸或替加氟+亚叶酸 | <i>UMPS</i> | rs1801019 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较低 |
| | | 氟嘧啶为基础治疗 | <i>DPYD</i> | rs67376798 | 1A | TT | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>DPYD</i> | rs55886062 | 1A | AA | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>DPYD</i> | rs3918290 | 1A | CC | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | | | | | |
| 吉西他滨 | 毒副作用 | 吉西他滨 | <i>CDA</i> | rs60369023 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>CDA</i> | rs2072671 | 3 | AA | 毒副作用风险可能较高 |
| 长春碱类 | 毒副作用 | 长春新碱 | <i>CEP72</i> | rs924607 | 3 | CT | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>PNPLA3</i> | rs738409 | 3 | CC | 毒副作用风险可能较低 |
| | 药物敏感 | 长春新碱 | <i>ABCB1</i> | rs1045642 | 3 | AG | 药物敏感性可能较低 |
| | | 长春瑞滨 | <i>CASP7</i> | rs4353229 | 3 | TT | 药物敏感性可能较低 |
| 培美曲塞 | 毒副作用 | 培美曲塞 | <i>DHFR</i> | rs442767 | 3 | GT | 毒副作用风险可能较低 |
| | | | <i>GGH</i> | rs11545078 | 3 | GG | 毒副作用风险可能较高 |
| | 药物敏感 | 培美曲塞 | <i>SLC19A1</i> | rs3788189 | 3 | GT | 药物敏感性可能较低 |
| | | | <i>MTHFR</i> | rs1801133 | 3 | AA | 药物敏感性可能较低 |

注：

- 基因名称均采用 NCBI-Gene 里的官方命名 (Official Symbol)
- 检测位点 (rs 号) : NCBI 里对所有提交的 snp 进行分类考证之后, 都会给出一个 rs 号, 也可称作参考 snp, 并给出 snp 的具体信息, 包括前后序列, 位置信息, 分布频率
- 等级的划分: 依据 PharmGKB 网站 <http://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>
 - 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
 - 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
 - NA: 无等级划分
- 不同基因检测位点与药物相关性来自不同的研究, 其结果相互独立, 因此, 同一患者的同一类药物的多个位点检测结果解析可能不一致, 最终用药方案需结合临床具体情况。
- 检测结果仅依据肿瘤样本分析, 不包括对照样本分析, 可能由于杂合性缺失等因素导致部分位点检测结果具有肿瘤组织特异性。
- 本检测主要用于辅助临床决策, 检测结果仅供临床参考, 不代表临床决策意见。

◆ 基因组变异检测结果

1. 体细胞变异

1.1 点突变，小片段的插入缺失检测结果

| 基因 | 转录本 | 碱基改变 | 氨基酸改变 | 功能区域 | 突变频率 |
|------|-------------|-------------|--------------|------|-------|
| EGFR | NM_005228.3 | c.2573T>G | p.L858R | EX21 | 45.7% |
| TP53 | NM_000546.5 | c.446C[2>1] | p.T150Hfs*20 | EX5 | 42.1% |

1.2 拷贝数变异检测结果

| 基因 | 转录本 | 变异类型 | 功能区域 | 拷贝系数 |
|----|-----|------|------|------|
| - | - | - | - | - |

1.3 重排基因检测结果

| 基因 | 转录本 | 变异类型 | 功能区域 | 突变频率 |
|----|-----|------|------|------|
| - | - | - | - | - |

注：

- 突变频率指等位基因检测过程中，发现该位点突变型占野生型和突变型总和的比例。例如，突变频率 10%表示该位点 10%为突变型和 90%为野生型。
- 拷贝系数正常值为 1（拷贝数=拷贝系数*2）。
- 上表仅列出重要基因编码区功能性变异。
- "-"表示本次检测未发现相关变异。
- 本检测仅包含肿瘤组织样本，不包含对照样本，以上检出的基因变异是利用公共人群数据库及软件算法预测过滤胚系变异之后的检测结果，变异结果不排除存在罕见胚系来源的可能性。

2. 胚系变异

2.1 胚系变异检测结果

| 基因 | 转录本 | 碱基改变 | 氨基酸改变 | 功能区域 | 纯合/杂合 | 变异意义 |
|----|-----|------|-------|------|-------|------|
| - | - | - | - | - | - | - |

注：

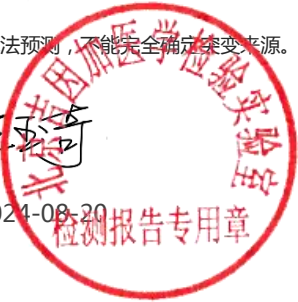
- "-"表示本次检测未发现相关变异。
- 上表仅报告有靶向用药价值的胚系突变以及与遗传性癌症易感综合征相关致病突变和疑似致病突变，不报告其余临床意义未明变异、疑似良性变异和良性变异。
- 变异的临床意义判断解读规则参考美国医学遗传学和基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）相关指南。
- 本检测仅包括单一肿瘤样本，未包括对照样本。变异是否为胚系来源是基于数据库和变异丰度的算法预测，不能完全确定突变来源。如需确定胚系突变，建议患者送检外周血白细胞或正常组织进行肿瘤遗传风险基因检测。

检测人：王少岭

日期：2024-08-14

复核人：王彩奇

日期：2024-08-20



检测结果解析

◆ 基因组变异及靶向药物解析

1. 提示敏感的靶向药物

| 基因组变异 | 药物 | 详细解析 |
|------------------------------|---|--|
| EGFR c.2573T>G p.L858R | 阿法替尼 达可替尼 厄洛替尼 吉非替尼 奥希替尼 阿美替尼 埃克替尼 Amivantamab+卡铂 +培美曲塞 安罗替尼 贝福替尼 厄洛替尼+雷莫芦单抗 伏美替尼 依沃西单抗+培美曲塞+卡铂 奥希替尼+培美曲塞+ [顺铂或卡铂] 信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂 厄洛替尼+贝伐珠单抗 瑞齐替尼 阿美替尼+安罗替尼 阿美替尼+贝伐珠单抗 伏美替尼+安罗替尼 Amivantamab 联合 Lazertinib Lazertinib Nazartinib Zorifertinib | <p>基因解析：EGFR 基因编码人类表皮生长因子受体，通过与配体的结合激活自身酪氨酸磷酸化，自磷酸化促进下游信号传导途径，包括 MAPK，PI3K 和 JNK 通路等，诱导细胞增殖，分化等。</p> <p>变异解析：EGFR c.2573T>G(p.L858R)为错义突变，该变异导致 EGFR 基因编码蛋白的第 858 位氨基酸由亮氨酸突变为精氨酸。该突变在 COSMIC 数据库中有 2492 次记载，在肺癌、乳腺癌、甲状腺癌中检出；在 MSK 万人癌症基因组中有 131 次记载，在非小细胞肺癌、结直肠癌中检出。细胞系实验表明，该突变是一个激活突变（PMID: 15118073；15118125）。EGFR L858R 突变常在非小细胞肺癌中检出，见于 40% 的 EGFR 突变患者，该突变对 EGFR TKI（如吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼等）敏感（PMID: 23980079），可能导致免疫检查点抑制剂治疗的获益率低（PMID: 29337640；29270615；27225694；32705363）。</p> <p>靶向药物解析：</p> <p>阿法替尼、达可替尼、厄洛替尼、吉非替尼、奥希替尼</p> <p>阿法替尼是 EGFR 和 ERBB2 酪氨酸激酶不可逆的双重抑制剂。FDA 批准用于 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌。达可替尼是一种不可逆的泛 ErbB 受体酪氨酸激酶抑制剂，FDA 批准用于具有 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。厄洛替尼是靶向 EGFR 酪氨酸激酶活性抑制剂，FDA 批准其用于非小细胞肺癌及胰腺癌。吉非替尼是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，FDA 批准用于携带 EGFR 突变的非小细胞肺癌。奥希替尼（AZD9291）是一种口服的、不可逆的、第三代 EGFR-TKI。FDA 批准用于治疗 EGFR 基因 T790M 突变的非小细胞肺癌患者，EGFR 基因 EX19 缺失或 EX21 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗，以及具有 EGFR 基因 EX19 缺失或 EX21 L858R 突变的非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者肿瘤切除术后的辅助治疗。</p> <p>非小细胞肺癌 NCCN 指南推荐 EGFR 基因 19 号外显子缺失、21 号外显子 p.L858R 的患者使用吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼、奥希替尼。一项 IV 期，开放标签，单组研究，评估吉非替尼一线治疗高加索 IIIA/B/IV 期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者的疗效；在筛查的 1,060 例 NSCLC 患者(859 例已知突变状态；阳性 118 例)，EGFR 敏感突变 106 例；数据截止时，ORR 69.8%，DCR 90.6%，mPFS 9.7 个月，mOS 19.2 个月（PMID: 24263064；NCT01203917）。EURTAC 是一项开放标签、随机、3 期试验，174 例 EGFR 突变（外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变）患者入组，随机分配 86 例接受厄洛替尼治疗，87 例接受标准化疗；数据截止日期(2011 年 1 月 26 日)，厄洛替尼组的 mPFS 为 9.7 个月，标准化疗组为 5.2 个月（PMID: 22285168；NCT00446225）。FDA 批准阿法替尼用于具有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R)突变的转移性 NSCLC 患者的一线治疗是基于一项随机、多中心、开放标签试验；患者随机(2:1)接受阿法替尼(n=230)或化疗(n=115)；与随机接受化疗的患者相比，随机接受阿法替尼治疗的患者的 PFS 有统计学上显著的改善（mPFS 11.1 vs 6.9 个月）。FDA 批准达可替尼用于具有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R)突变的转移性 NSCLC 患者的一线治疗是基于一项随机、多中心、多国、开放标签研究 (ARCHER 1050)；共 452 名患者随机分配接受达可替尼(N=227)或吉非替尼(N=225)；结果显示了 IRC 确定的 PFS 的统计学显著改善（mPFS 14.7 vs 9.2 个月）（NCT01774721）。FDA 批准奥希替尼用于具有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R)突变的转移性 NSCLC 患者的一线治疗是基于一项随机、多中心、双盲、激活对照试验(FLAURA)；共 556 名患者随机分配到奥希替尼组(n=279)或对照组(吉非替尼 n=183;厄洛替尼 n=94)；结果显示，与厄洛替尼或吉非替尼相比，随机分配给奥希替尼的患者的 PFS（mPFS 18.9 vs 10.2 个月）和总生存（mOS 38.6 vs 31.8 个月）均有统计学意义的改善（NCT02296125）。</p> |

阿美替尼、埃克替尼

阿美替尼是一种口服、强效、高选择性的用于 EGFR 敏感突变的第三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI)，临床研究已证实其对 EGFR T790M 突变的疗效，NMPA 批准用于既往经 EGFR - TKI 治疗进展，且 T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的治疗。埃克替尼是一种 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，NMPA 批准用于携带 EGFR 突变的非小细胞肺癌。

非小细胞肺癌 CSCO 诊疗指南指出，携带 EGFR 敏感突变的 IV 期 NSCLC 患者一线治疗可考虑埃克替尼、阿美替尼。NMPA 批准埃克替尼用于具有 EGFR 敏感突变的 IV 期 NSCLC 患者的一线治疗是基于一项在中国 27 家临床研究机构中进行的随机、双盲双模拟、平行对照 (1:1)、多中心 III 期临床试验；2009 年 2 月 26 日至 2009 年 11 月 13 日，400 例符合条件的患者被纳入研究，200 例接受埃克替尼治疗，199 例接受吉非替尼治疗；埃克替尼在 PFS 方面不劣于吉非替尼 (mPFS 4.6 vs 3.4 个月) (PMID: 23948351; NCT01040780)。

一项双盲 3 期试验评估了阿美替尼与吉非替尼对于局部晚期或转移性 EGFR 突变 NSCLC 的疗效；以 1:1 的比例将中国 53 个研究中心的患者随机分组，分别接受阿美替尼或吉非替尼治疗；共 429 例患者被纳入研究；阿美替尼组的 PFS 显著超过吉非替尼组，mPFS 分别为 19.3 和 9.9 个月；ORR 和 DCR 相似 (ORR 分别为 73.8% 和 72.1%; DCR 分别为 93.0% 和 96.7%); mDOR 分别为 18.1 和 8.3 个月 (PMID: 35580297; NCT03849768)。

Amivantamab+卡铂+培美曲塞

Amivantamab (JNJ-6372) 是一种靶向作用于 EGFR 耐药突变、MET 突变和扩增的双特异性抗体，该抗体具有免疫细胞导向活性，包括抗体依赖性细胞毒性，并在原发性和获得性 EGFR 耐药突变患者中表现出临床活性。FDA 批准联合卡铂和培美曲塞用于治疗携带 EGFR 外显子 20 插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。

NCCN 指南推荐携带 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变的非鳞 NSCLC 患者使用 Amivantamab+卡铂+培美曲塞治疗。一项全球性 3 期试验，共有 657 例在奥希替尼治疗后出现疾病进展的 EGFR 突变 (外显子 19 缺失或 L858R) 局部晚期或转移性 NSCLC 患者以 2:2:1 的比例随机分组，分别接受 Amivantamab+Lazertinib+化疗、化疗或 Amivantamab+化疗；Amivantamab+化疗组和 Amivantamab+Lazertinib+化疗组的 PFS 显著超过化疗组 (中位时间分别为 6.3、8.3 和 4.2 个月)；研究者评估一致的 PFS 结果在 Amivantamab+化疗组和 Amivantamab+Lazertinib+化疗组中，中位时间分别为 8.2 和 8.3 个月，化疗组中位时间为 4.2 个月；Amivantamab+化疗组和 Amivantamab+Lazertinib+化疗组的 ORR 显著高于化疗组 (分别为 64% 和 63% vs. 36%)；Amivantamab+化疗组和 Amivantamab+Lazertinib+化疗组的中位颅内 PFS 分别为 12.5 和 12.8 个月，而化疗组为 8.3 个月 (PMID: 37879444)。

安罗替尼

安罗替尼是在已上市同类药物索拉非尼基础上改构而成，作用靶点包括 VEGFR1-3、FGFR1-4、c-KIT、PDGFR-β 等激酶，通过抑制肿瘤新生血管生成 (VEGFR, FGFR, PDGFR) 和生长增殖 (c-KIT) 信号通路发挥抗肿瘤作用。NMPA 批准用于既往至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗，对于存在 EGFR 突变或 ALK 融合的患者，在开始安罗替尼治疗前应接受相应的标准靶向药物治疗后进展，且至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发。

ALTER 0303 试验是一项多中心、双盲、3 期随机临床试验，旨在评估安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性；共 439 例患者随机分组，安罗替尼组 296 例，安慰剂组 143 例；安罗替尼组 (中位数 9.6 个月) 的 OS 显著高于安慰剂组 (中位时间 6.3 个月)；与安慰剂组相比，安罗替尼组的 PFS 显著延长 (中位数 5.4 vs 1.4 个月) (PMID: 30098152; NCT02388919)。

贝福替尼

贝福替尼是一种新型、有效、高选择性的第三代 EGFR-TKI，可靶向 EGFR 敏感突变 (21 号外显子 L858R 或 19 外显子缺失) 和 T790M 突变。NMPA 批准用于既往经 EGFR TKI 治疗出现疾病进展，并且伴随 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗以及具有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R) 置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。

一项多中心、开放、随机、对照 3 期试验比较了贝福替尼和埃克替尼作为 EGFR 突变（外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变）阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者一线治疗的疗效和安全性；从 2019 年 12 月 24 日至 2020 年 12 月 18 日，筛选了 568 例患者，其中 362 例随机分配到贝福替尼组(n=182)或埃克替尼组(n=180)；贝福替尼组的中位随访时间为 20.7 个月，埃克替尼组为 19.4 个月；在贝福替尼组和埃克替尼组中，IRC 评估的 mPFS 分别为 22.1 和 13.8 个月（PMID: 37244266；NCT04206072）。

厄洛替尼+雷莫芦单抗

厄洛替尼是靶向 EGFR 酪氨酸激酶活性抑制剂，FDA 批准其用于非小细胞肺癌及胰腺癌。雷莫芦单抗是一种血管内皮生长因子受体抑制剂，结合 VEGFR2，阻断其与 VEGF 配体 VEGF-A、VEGF-C 和 VEGF-D 等结合，抑制了配体刺激的 VEGFR2 激活，从而抑制配体诱导的人类内皮细胞增殖、迁移。

非小细胞肺癌 NCCN 指南推荐 EGFR 基因 19 号外显子缺失和 21 号外显子 p.L858R 的患者使用厄洛替尼+雷莫芦单抗/贝伐珠单抗治疗。3 期随机试验 RELAY 在 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者中比较了厄洛替尼联合雷莫芦单抗一线治疗与厄洛替尼单药治疗的疗效；厄洛替尼/雷莫芦单抗组的 PFS 为 19.4 个月，厄洛替尼组为 12.4 个月；两组的 ORR 相似（厄洛替尼/雷莫芦单抗 76% vs 厄洛替尼单药 75%）（PMID: 31591063）。

伏美替尼

伏美替尼（Furmonertinib;AST2818），曾用名（艾氟替尼；Alflutinib）是国产第三代 EGFR 抑制剂，可抑制 EGFR 敏感突变和 T790M 突变，2021 年 3 月 4 日 NMPA 批准用于存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。2022 年 6 月 29 日 NMPA 批准用于具有表皮生长因子受体（EGFR）外显子 19 缺失（19del）或外显子 21（L858R）置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者的一线治疗。

FURLONG 研究是一项在中国大陆 55 家医院进行的多中心、随机、双盲、三期临床研究，纳入具有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变的 NSCLC 患者；2019 年 5 月 30 日至 2019 年 12 月 5 日，纳入了 750 例患者，其中 358 例随机分配接受伏美替尼和吉非替尼匹配的安慰剂(n=178)或吉非替尼和伏美替尼匹配的安慰剂(n=180)；伏美替尼组和吉非替尼组的中位随访时间均为 21.0 个月；经 IRC 评估，伏美替尼组和吉非替尼组的 mPFS 分别为 20.8 和 11.1 个月（PMID: 35662408；NCT03787992）。

依沃西单抗+培美曲塞+卡铂

依沃西单抗是一种靶向结合人 VEGF-A 和 PD-1 的 IgG1 亚型人源化双特异性抗体，可同时与 VEGF-A、PD-1 结合，竞争性阻断 VEGF-A、PD-1 与其配体的相互作用，发挥抗肿瘤活性。NMPA 批准联合培美曲塞和卡铂，用于经 EGFR TKI 治疗后进展的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的治疗。

一项三期研究，目的是在既往 EGFR- TKIs 治疗失败的 EGFR 突变 NSCLC 患者人群中评估和确认依沃西单抗联合化疗与单独化疗的疗效和安全性；患者按 1：1 的比例随机接受依沃西单抗+培美曲塞+卡铂或安慰剂+化疗；共 322 例患者被随机分组(依沃西单抗+化疗组 161 例，安慰剂+化疗组 161 例)；截至 2023 年 3 月 10 日，中位随访时间为 7.89 个月；依沃西单抗+化疗组的 PFS 显著改善(P < 0.0001)，依沃西单抗组和化疗组的 mPFS 分别为 7.06m 和 4.80m；预设的亚组分析表明，在几乎所有亚组中，依沃西单抗组的 PFS 获益均优于安慰剂组，包括三代 EGFR- TKIs 治疗后进展的患者、有脑转移的患者、EGFR 19 缺失突变的患者和 T790M 突变阳性的患者；ORR 分别为 50.6%和 35.4%（2024 ASCO Abstract 8508；NCT05184712）。

奥希替尼+培美曲塞+[顺铂或卡铂]

奥希替尼（AZD9291）是一种口服的、不可逆的、第三代 EGFR-TKI。FDA 和 NMPA 批准联合铂类化疗用于肿瘤有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(la/mNSCLC)患者。

NCCN 指南推荐携带 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变的非鳞 NSCLC 患者使用奥希替尼+培美曲塞+(顺铂或卡铂)治疗。FDA 批准是基于一项开放标签、随机试验 FLAURA 2；共纳入 557 例携带 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变阳性 la/mNSCLC，且既往未接受过针对晚期肺癌的全身性治疗的患者，以 1：1 的比例将患者随机分组，分别接受奥希替尼联合铂类化疗或奥希替尼单药治疗；与奥希替尼单药治疗相

比, 奥希替尼+铂类化疗显示 PFS 有统计学显著改善, 风险比为 0.62; 两组的 mPFS 分别为 25.5 个月和 16.7 个月(NCT04035486)。

信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂

信迪利单抗作为一种 PD-1 单克隆抗体, 可以与 T 细胞表面的 PD-1 结合, 阻断其与配体 PD-L1 之间的结合, 使得 T 细胞和自身免疫反应能发挥正常作用, 进而杀伤肿瘤细胞。NMPA 批准信迪利单抗联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂, 用于经 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的治疗。

一项双盲、随机、安慰剂对照的 3 期临床试验, 纳入局部晚期或转移性 EGFR 突变的非鳞状 NSCLC 患者, EGFR TKI 治疗后疾病进展, 1:1:1 将患者随机分组, 分别接受信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂、信迪利单抗+化疗或单独化疗; 从 2019 年 7 月 11 日至 2022 年 3 月 31 日, 筛选了 1,011 例患者, 随机分组(158 例被分配至信迪利单抗+贝伐珠单抗+化疗组, 158 例信迪利单抗+化疗组, 160 例单纯化疗组); 信迪利单抗+贝伐珠单抗+化疗组的中位随访时间为 12.9 个月, 信迪利单抗+化疗组为 15.1 个月, 单纯化疗组为 14.4 个月; 与单独化疗相比, 信迪利单抗联合化疗显著改善了 PFS(中位数 5.5 vs 4.3 个月); 与单独化疗相比, 信迪利单抗+贝伐珠单抗+化疗维持了显著的无进展生存获益(中位数 7.2 个月); 截至数据截止日期(2022 年 7 月 4 日), 信迪利单抗+贝伐珠单抗+化疗组和信迪利单抗+化疗组的 mOS 分别为 21.1 和 20.5 个月, 而单纯化疗组为 19.2 个月(PMID: 37156249; NCT03802240)。

厄洛替尼+贝伐珠单抗

厄洛替尼是靶向 EGFR 酪氨酸激酶活性抑制剂, FDA 批准其用于非小细胞肺癌及胰腺癌。贝伐珠单抗是 VEGF 的抗体, 可以抑制 PDGFR, KIT 和/或 KDR 等激酶活性。FDA 批准贝伐珠单抗用于非小细胞肺癌, 肾细胞癌等多种癌症。

非小细胞肺癌 NCCN 指南推荐 EGFR 基因 19 号外显子缺失和 21 号外显子 p.L858R 的患者使用厄洛替尼+雷莫芦单抗/贝伐珠单抗治疗。NEJ026 是一项 3 期随机试验, 在 228 例 EGFR 阳性晚期非鳞状 NSCLC 患者中比较了厄洛替尼联合贝伐珠单抗一线治疗与厄洛替尼单药治疗的疗效; 中期分析时, 厄洛替尼/贝伐珠单抗组的 PFS 为 16.9 个月, 厄洛替尼单药组为 13.3 个月; 最新数据显示, 接受厄洛替尼/贝伐珠单抗治疗的患者 mOS 为 50.7 个月, 接受厄洛替尼单独治疗的患者为 46.2 个月(PMID: 34454653; 30975627)。

瑞齐替尼

瑞齐替尼是 EGFR 激酶抑制剂, 对 EGFR 突变体(如 EGFR T790M、L858R)具有不可逆抑制作用。NMPA 批准用于既往经 EGFR TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展, 并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗。

一项 IIa 期临床研究, 共纳入 43 名局部晚期或转移性/复发性 EGFR 突变(ex19del、L858R、G719X、L861Q、S768I) NSCLC 初治患者接受瑞齐替尼治疗; 截至 2021 年 12 月 23 日, 中位随访时间为 25.3 个月, ORR 为 83.7%, DCR 为 97.7%, mDoR 为 19.3 个月, 研究者评估的 mPFS 为 22.0 个月, BICR 评估的 mPFS 为 20.7 个月, mOS 为 25.3 个月; 对于中枢神经系统转移的患者, 中枢神经系统-ORR 为 50.0%, 中枢神经系统-DCR 为 58.3%, 12 个月时中枢神经系统进展的概率为 33.3%(2022 ESMO Abstract 981P; NCT03386955)。

阿美替尼+安罗替尼

阿美替尼是一种口服、强效、高选择性的用于 EGFR 敏感突变的第三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)。

1 例复发性 GBM 患者检出 EGFR p.L858R 突变, 给予阿美替尼联合安罗替尼和替莫唑胺四线治疗, 确诊复发后获得 12 个月无进展生存(PMID: 36913260)。阿美替尼联合安罗替尼一线治疗 EGFR 敏感突变和 TP53 突变晚期 NSCLC 的前瞻性单中心单臂临床研究(NCT06043973)、阿美替尼联合安罗替尼一线治疗 EGFR L858R 突变晚期 NSCLC 的前瞻性、多中心、单臂临床研究(NCT06102928)正在招募中。

阿美替尼+贝伐珠单抗

阿美替尼是一种口服、强效、高选择性的用于 EGFR 敏感突变的第三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)。贝伐珠单抗是 VEGF 的抗体, 可以抑制 PDGFR, KIT 和/或 KDR 等激酶活性。

5 例有 EGFR L858R/19del 突变的 NSCLC 合并软脑膜转移 (LM) 的患者使用阿美替尼联合贝伐珠单抗治疗均得到不同程度的缓解, LM 相关的神经症状有效改善, 患者的生存时间也得到延长 (PMID: 36439478)。阿美替尼联合贝伐珠单抗治疗 EGFR 敏感突变的 NSCLC 合并软脑膜转移 (LM) 的前瞻性多中心单臂临床研究 (NCT04944069)、阿美替尼联合贝伐珠单抗一线治疗 EGFR 19del 或 L858R 突变, T3 颅内转移、无症状脑转移晚期 NSCLC 的研究 (NCT05754736) 正在招募中。

伏美替尼+安罗替尼

伏美替尼 (Furmonertinib;AST2818), 曾用名 (艾氟替尼; Alflutinib) 是国产第三代 EGFR 抑制剂, 可抑制 EGFR 敏感突变和 T790M 突变, 2021 年 3 月 4 日 NMPA 批准用于存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。2022 年 6 月 29 日 NMPA 批准用于具有表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子 19 缺失 (19del) 或外显子 21 (L858R) 置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的一线治疗。

一项前瞻性多中心 II 期试验, 截至 2023.12.21, 共纳入 40 例携带 EGFR 敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者, 其中 22 例存在 L858R 突变; 根据 RECIST1.1 标准, 21 例患者获得 PR, 1 例 SD, ORR 为 95.45%, DCR 为 100%; 中位缓解深度(DpR)为 42.0% (2024 ELCC Abstract 15P; NCT04895930)。

Amivantamab 联合 Lazertinib

Amivantamab (JNJ-6372) 是一种靶向作用于 EGFR 耐药突变、MET 突变和扩增的双特异性抗, 该抗体具有免疫细胞导向活性, 包括抗体依赖性细胞毒性, 并在原发性和获得性 EGFR 耐药突变患者中表现出临床活性; Lazertinib (YH25448) 是一种高度突变选择性、不可逆的第三代 EGFR-TKI, 靶向激活的 EGFR 突变 (Del19 和 L858R) 以及 T790M 突变, 而保留野生型; 这些药物目前处在临床期。

一项 MARIPOSA 的临床 III 期研究, 共纳入 1047 名携带 EGFR L858R 和 EX19del 的 NSCLC 患者, 随机接受 Amivantamab 联合 Lazertinib (n=429) 或奥希替尼 (n=429) 或 Lazertinib (n=216) 治疗, Amivantamab 联合 Lazertinib 组和奥希替尼组的 mPFS 分别为 23.7 和 16.6 个月, ORR 分别为 86%和 85%, mDOR 分别为 25.8 和 16.8 个月 (2023 ESMO Abstract LBA14; NCT04487080)。

Lazertinib

Lazertinib (YH25448) 是一种高度突变选择性、不可逆的第三代 EGFR-TKI, 靶向激活的 EGFR 突变 (Del19 和 L858R) 以及 T790M 突变, 而保留野生型; 该药物目前处在临床期。

一项 III 期研究, 共纳入 393 名携带 EGFR 突变阳性 (Exon19Del 或 L858R) 的晚期或转移性 NSCLC 患者, 接受 Lazertinib 或吉非替尼作为一线治疗, Lazertinib 的 PFS 和 DOR 显著长于吉非替尼 (PFS:20.6vs9.7 个月, DOR : 19.4vs9.6 个月) (2023 WCLC Abstract P2.09-03)。

Nazartinib

Nazartinib (EGF816) 为第三代 EGFR-TKI, 针对 EGFR 突变 (包括 T790M 突变), 目前 Nazartinib 正在开展临床试验。

临床 II 期试验将 Nazartinib 用于未经治疗的携带 EGFR 19del 或者 L858R 突变的晚期 NSCLC 患者, 共 45 例患者入组, ORR 为 64% (29/45), 包括 1 例 CR, 6 个月 DoR 为 91% (27/29), DCR 为 93%, 6 个月 PFS 率和 OS 率分别为 83%和 95% (2018 ESMO Abstract LBA61)。Nazartinib 联合曲美替尼用于治疗携带 EGFR 激活突变 NSCLC 患者的临床试验正在开展 (NCT03516214)。

Zorifertinib

Zorifertinib 是一种有效的, 具有口服活性的, 中枢神经系统-渗透性 EGFR 抑制剂, 目前 Zorifertinib 正在临床试验中。

CTONG1702 是一项开放、多中心、II 期临床研究, 在第 8 个分组中评估 Zorifertinib 的疗效和安全性, 招募了 30 名携带 EGFR 敏感突变的脑/脑膜转移的晚期 NSCLC 患者, 截至 2022 年 6 月 30 日, 中位随访时间为 31.6 个月, ORR 为 70% (21/30), 其中 200mg 组为 80% (12/30), 300mg 组为 60% (9/30), mPFS 为 13.9 个月, mOS 为 37.0 个月, 16 例患者出现获得性耐药机制, 10 例出现 EGFR T790M 突变, 共有 13 名入选患者接受了奥希替尼作为第二线治疗, 该临床试验仍在招募中 (2023 ELCC

| | | |
|------|---------|--|
| | | <p>Abstract 20P ; NCT03574402) 。一项 3 期、开放标签、多中心、随机对照试验，在 EGFRm+ (L858R 和/或外显子 19Del) NSCLC 和 CNS 转移患者中，比较了一线 Zorifertinib 和第一代 EGFR TKIs 的疗效和安全性；439 例患者被随机分组：220 例接受 Zorifertinib 治疗，219 例接受对照组（第一代 EGFR TKIs）治疗；截至 2022 年 7 月 12 日，两组的中位随访时间均为 20.4 个月；Zorifertinib 组的 mPFS 显著优于对照组(9.6 vs 6.9 个月)，ORR 为 68.6% vs 58.4%，Zorifertinib 组的 mDoR 有延长趋势(8.2 vs 6.8 个月)；总生存期不成熟（2023 ASCO Abstract 9001；NCT03653546）。</p> |
| TP53 | AZD1775 | <p>基因解析：TP53 为抑癌基因，编码的 P53 蛋白，是一种 DNA 结合蛋白，参与多种生物学行为，通过调控靶基因表达，调节细胞周期阻滞，凋亡，衰老，DNA 修复或新陈代谢的改变。TP53 基因在多种肿瘤中频繁发生突变，与肿瘤的发生发展密切相关。该基因编码包含转录激活，DNA 结合和寡聚化域的抑癌蛋白。编码的蛋白质对多种细胞应激作出反应，以调节靶基因的表达，从而诱导细胞周期停滞，凋亡，衰老，DNA 修复或代谢改变。TP53 基因突变与多种人类癌症有关，包括遗传性癌症，例如李-弗劳梅尼综合症。</p> <p>变异解析：TP53 c.446C[2>1](p.T150Hfs*20)为移码突变，该变异导致 TP53 基因编码蛋白的第 150 位由苏氨酸突变为组氨酸并于第 169 位发生终止，形成功能损伤的蛋白，或通过无义介导的 mRNA 降解（NMD）导致蛋白表达缺失。该突变在 COSMIC 数据库中有 2 次记载，在乳腺癌中检出；在 MSK 万人癌症基因组中暂无记载。TP53 失活突变促进癌细胞增殖、存活和转移（PMID: 27759562）。TP53 失活突变可能对 AZD1775 敏感（PMID: 27759562）。</p> <p>靶向药物解析：</p> <p>AZD1775</p> <p>AZD1775（MK-1775）是吡唑并嘧啶衍生物和有效的 Wee1 激酶小分子抑制剂。目前处于临床 II 期试验。</p> <p>一项 II 期临床试验中，纳入 136 名伴 p53 突变 对铂类敏感的卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，随机接受 AZD1775+紫杉醇/铂类或安慰剂+紫杉醇/铂类治疗，AZD1775 组的 mPFS 为 34.14 个月，安慰剂组为 31.86 个月（NTC01357161）。一项 II 期临床试验中，纳入 95 名铂类耐药上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，接受不同剂量的 AZD1775 治疗，应答持续时间为 4.4—NA，PFS 为 1.7—NA，mOS 为 3.8—NA，该项临床试验仍在进行中（NCT02272790）。</p> |

◆ 免疫检查点抑制剂治疗相关指标检测结果及解析

| 指标 | 检测结果 | 详细解析 |
|----------------|------|--|
| MSI | MSS | <p>指标解释：MSI (microsatellite instability, MSI), 即微卫星不稳定, 是指微卫星 (短串联重复) 序列增加或减少的现象。</p> <p>指标阈值：吉因加 NGS panel 检测, 通过计算 case 样本的微卫星不稳定性评分, 准确判断 MSI 状态, 进行免疫检查点抑制剂治疗疗效评估。MSI 结果分为 2 种: MSI-H, 即微卫星高度不稳定; MSS, 即微卫星稳定。MSI 的检测敏感性受到组织样本中肿瘤细胞含量或血液样本 ctDNA 入血的影响, 当组织样本中肿瘤细胞含量<10%或 MSAF<10%时, MSI 的检测敏感性受限; 当血液样本 MSAF<0.4%时, MSI 的检测敏感性受限。</p> <p>文献报道：FDA 批准帕博利珠单抗用于 MSI-H 或 dMMR(微卫星高度不稳定或 MMR 缺陷) 的实体瘤, 批准用于 MSI-H 或 dMMR(微卫星高度不稳定或 MMR 缺陷) 结直肠癌的一线治疗; 批准了纳武利尤单抗用于治疗儿童或成人, 既往接受过 5-FU/奥沙利铂/伊立替康治疗后进展, MSI-H 或 dMMR 的转移性结直肠癌。</p> <p>卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、胰腺癌、前列腺癌、肝胆肿瘤 NCCN 临床实践指南中明确指出, 帕博利珠单抗可以用于 dMMR/MSI-H(MMR 缺陷或微卫星高度不稳定) 的卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、胰腺癌、前列腺癌、胆管癌患者的治疗。</p> <p>FDA 批准帕博利珠单抗用于 MSI-H 或 dMMR 的实体瘤, 是基于 149 例 MSI-H 或 dMMR 实体瘤患者的 5 项临床试验, 其中 90 例结直肠癌患者, 59 例其它实体瘤患者, 结果显示, 客观响应率(ORR)为 39.6% (95% CI, 31.7-47.9), 其中 11(7.4%) 例患者获得 CR, 48(32.2%) 例患者获得 PR; 结直肠癌患者的 ORR 为 36%, 其它实体瘤患者的 ORR 为 46%; 中位持续响应时间没有达到终点评估(1.6+个月-22.7+个月); 帕博利珠单抗治疗持续 6 个月患者的响应率为 78% (Onclive 2017)。KEYNOTE-158 试验的结果中, 在 233 名 MSI-H/dMMR 的非结直肠癌患者中, 共 27 种肿瘤类型, 其中包括子宫内膜癌, 胃癌, 胆管癌和胰腺癌等, 中位随访时间为 13.4 个月, ORR 为 34.3% (95% CI, 28.3%至 40.8%), mPFS 为 4.1 个月 (95% CI, 2.4 至 4.9 个月), mOS 为 23.5 个月 (95% CI, 13.5 个月未达到) (PMID: 31682550)。</p> |
| MLH1 胚系有害突变 | - | <p>错配修复系统是人体细胞中存在一类能修复 DNA 碱基错配的安全保障体系, 成为 DNA 错配修复系统, 对保持遗传物质的完整性、稳定性及避免遗传突变的产生具有重要作用, 主要的 MMR 基因有: MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 等。MMR 系统出现缺陷会导致 DNA 突变积累, 可能会导致 MMR 蛋白缺失。</p> |
| MSH2 胚系有害突变 | - | |
| MSH6 胚系有害突变 | - | |
| PMS2 胚系有害突变 | - | |

注:

1. "-"表示本次检测未发现相关变异。
2. 本检测仅包括单一肿瘤样本, 未包括对照样本。变异是否为胚系来源是基于数据库和变异丰度的算法预测, 不能完全确定突变来源。如需确定胚系突变, 建议患者送检外周血白细胞或正常组织进行肿瘤遗传风险基因检测。

◆ 基因组变异解析

无

附录

◆ NCCN 指南信息

| 临床价值 | 基因/指标 | NCCN 指南信息汇总 |
|------|----------------|--|
| 靶向治疗 | <i>AKT1</i> | AKT1 基因激活突变的患者推荐 Capivasertib 联合氟维斯群治疗——乳腺癌 NCCN 指南.2024 |
| | <i>ALK</i> | ALK 重排的非小细胞肺癌患者推荐克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 ALK 重排的炎性肌纤维母细胞瘤 (IMT) 患者推荐克唑替尼、塞瑞替尼、布格替尼、洛拉替尼和阿来替尼——软组织肉瘤 NCCN 指南.2024 ALK 重排阳性且有 ALK G1202R 或 L1196M 突变的非小细胞肺癌患者推荐洛拉替尼——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 |
| | <i>BRAF</i> | BRAF 基因 V600E 突变的非小细胞肺癌患者推荐达拉非尼联合曲美替尼、Encorafenib 联合 binimetinib、维莫非尼单药和达拉非尼单药——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 BRAF 基因 V600E 突变的结直肠癌患者推荐使用 Encorafenib+ (西妥昔单抗/帕尼单抗)——结肠癌和直肠癌 NCCN 指南.2024 BRAF 基因 V600 (包括 V600E/K) 激活突变的黑色素瘤患者推荐达拉非尼、维莫非尼单药治疗以及达拉非尼联合曲美替尼、维莫非尼联合 Cobimetinib、Encorafenib 联合 Binimetinib 或者维莫非尼联合 Cobimetinib+阿替利珠单抗治疗, BRAF 融合或非 V600 突变的黑色素瘤患者推荐曲美替尼——黑色素瘤 NCCN 指南.2024 BRAF 基因 V600E 突变的毛细胞型星形细胞瘤(PXA)和神经胶质瘤患者推荐达拉非尼联合曲美替尼和维莫非尼联合 Cobimetinib, BRAF 融合或 BRAF 基因 V600E 突变的胶质瘤患者推荐司美替尼——中枢神经系统肿瘤 NCCN 指南.2024 BRAF 基因 V600E 突变的甲状腺癌、胆道肿瘤、壶腹腺癌、胰腺癌、唾液腺肿瘤、胃肠道间质瘤、食管癌、胃癌、卵巢癌患者推荐达拉非尼联合曲美替尼——甲状腺癌、肝胆肿瘤、壶腹腺癌、胰腺癌、头颈部癌、胃肠道间质瘤、食管癌、胃癌、卵巢癌 NCCN 指南.2024 |
| | <i>BRCA1/2</i> | BRCA1/2 基因胚系突变的乳腺癌患者推荐奥拉帕利和 Talazoparib, BRCA1/2 基因体细胞失活的患者推荐奥拉帕利——乳腺癌 NCCN 指南.2024 BRCA1/2 基因胚系或体细胞突变的卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者推荐奥拉帕利、Rucaparib、尼拉帕利单药治疗以及贝伐珠单抗联合奥拉帕利治疗; HRD 阳性 (有害或疑似有害 BRCA 突变或者基因组不稳定) 卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者推荐尼拉帕利和贝伐珠单抗联合奥拉帕利——卵巢癌 NCCN 指南.2024 携带已知的 BRCA1/2 突变的患者可使用 FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX 方案或吉西他滨联合顺铂±序贯放疗, 携带 BRCA1/2 胚系致病突变的患者可考虑使用奥拉帕利用于维持治疗; 携带胚系或体系 BRCA1/2 突变经过铂化疗且未发生铂耐药的胰腺癌患者推荐使用 Rucaparib——胰腺癌 NCCN 指南.2024 携带 BRCA1/2 致病突变 (胚系或体系) 患者推荐奥拉帕利和 Rucaparib——前列腺癌 NCCN 指南.2024 BRCA2 改变的子宫平滑肌瘤推荐奥拉帕利、Rucaparib 和尼拉帕利——子宫肿瘤 NCCN 指南.2024 |
| | <i>EGFR</i> | EGFR 基因敏感突变 (如: 19 号外显子缺失、21 号外显子 p.L858R 和 p.L861Q、18 号外显子 p.G719X、20 号外显子 p.S768I) 的非小细胞肺癌患者推荐吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼、达可替尼——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 EGFR 基因 T790M 突变的非小细胞肺癌患者推荐奥希替尼, 不推荐吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 EGFR 基因 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌患者推荐 Amivantamab——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 EGFR 基因 20 号外显子插入突变 (除 p.A763_Y764insFQEA 和 p.A763_Y764insLQEA) 的非小细胞肺癌患者不推荐吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 |
| | <i>ERBB2</i> | ERBB2 基因突变的患者推荐恩美曲妥珠单抗(T-DM1)和德曲妥珠单抗——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 HER2 阳性的乳腺癌患者推荐曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、恩美曲妥珠单抗(T-DM1)、来那替尼、德曲妥珠单抗、Margetuximab 和 Tucatinib——乳腺癌 NCCN 指南.2024 HER2 阳性的胃癌患者推荐曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗——胃癌 NCCN 指南.2024 |

| | |
|-------------------|---|
| | <p>HER2 阳性的食管癌或胃食管交界处癌患者推荐曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗治疗——食管癌和胃食管交界处癌 NCCN 指南.2024</p> <p>HER2 扩增且 RAS 和 BRAF 野生型的结直肠癌患者推荐曲妥珠单抗+帕妥珠单抗/拉帕替尼/Tucatinib、以及德曲妥珠单抗——结肠癌和直肠癌 NCCN 指南.2024</p> <p>HER2 阳性的子宫浆液性癌患者推荐曲妥珠单抗——子宫肿瘤 NCCN 指南.2024</p> <p>HER2 阳性的唾液腺肿瘤患者推荐曲妥珠单抗、曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗、德曲妥珠单抗和恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)——头颈部癌 NCCN 指南.2024</p> <p>HER2 阳性的胆道肿瘤患者推荐曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗、德曲妥珠单抗、tucatinib 联合曲妥珠单抗——肝胆肿瘤.2024</p> <p>HER2 阳性的子宫颈癌、尿路上皮癌、卵巢癌、胰腺癌患者推荐德曲妥珠单抗——子宫颈癌、膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌 NCCN 指南.2024</p> |
| <i>ESR1</i> | ESR1 基因激活突变的患者推荐使用 Elacestrant 治疗——乳腺癌 NCCN 指南.2024 |
| <i>FGFR3</i> | FGFR2/3 基因变异（含重排和激活突变）的膀胱癌患者推荐使用 Erdafitinib——膀胱癌 NCCN 指南.2024 |
| <i>IDH1</i> | 携带 IDH1 突变的胆管癌患者推荐 Ivosidenib——肝胆肿瘤 NCCN 指南.2024 |
| <i>KIT</i> | <p>KIT 基因激活突变（如 11 号和 13 号外显子突变：W557R、V559D、L576P、K642E）的黑色素瘤患者推荐伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、瑞派替尼，而 17 号外显子突变（如 D816H）和 KIT 扩增对 KIT 抑制剂敏感性较低——黑色素瘤 NCCN 指南.2024</p> <p>KIT 基因激活突变（如 11 号和 9 号外显子突变）的胃肠道间质瘤患者推荐伊马替尼——胃肠道间质瘤 NCCN 指南.2024</p> |
| <i>KRAS</i> | <p>KRAS 基因 G12C 突变阳性的胰腺癌患者推荐 Sotorasib 或 Adagrasib 治疗——胰腺癌 NCCN 指南.2024</p> <p>携带 KRAS G12C 突变的结直肠癌患者推荐接受 Sotorasib/Adagrasib+西妥昔单抗/帕尼单抗治疗---结肠癌、直肠癌 NCCN 指南.2024</p> |
| <i>KRAS/ NRAS</i> | <p>KRAS 基因 G12C 突变阳性的非小细胞肺癌患者推荐 Sotorasib 或 Adagrasib 治疗——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024</p> <p>KRAS 和 NRAS 基因 2,3,4 号外显子的已知突变的结直肠癌患者不推荐西妥昔单抗和帕尼单抗；推荐西妥昔单抗和帕尼单抗用于 RAS 野生型的转移性结直肠癌患者——结肠癌和直肠癌 NCCN 指南.2024;推荐呋喹替尼用于经治转移性结直肠癌患者的治疗--结肠癌和直肠癌 NCCN 指南.2024</p> <p>NRAS 突变的皮肤黑色素瘤接受免疫治疗后进展的患者推荐使用 Binimetinib——皮肤黑色素瘤 NCCN 指南.2024</p> |
| <i>MET</i> | MET 基因高度扩增的患者推荐卡马替尼、克唑替尼和特泊替尼；MET 基因 14 号外显子跳跃突变的患者推荐卡马替尼、特泊替尼和克唑替尼治疗——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 |
| <i>NTRK</i> | <p>NTRK 融合的非小细胞肺癌、结直肠癌、黑色素瘤、肉瘤、头颈部癌等患者推荐拉罗替尼和恩曲替尼——NCCN 指南.2024</p> <p>NTRK 基因融合的患者推荐瑞普替尼治疗——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024</p> |
| <i>PALB2</i> | PALB2 基因胚系失活的患者推荐奥拉帕利治疗——乳腺癌 NCCN 指南.2024 |
| <i>PDGFRA</i> | 对伊马替尼敏感的 PDGFRA 激活突变的胃肠道间质瘤患者推荐伊马替尼，具有对伊马替尼不敏感的 PDGFRA 18 号外显子突变（包括 D842V 突变）的胃肠道间质瘤患者推荐阿伐替尼，具有 PDGFRA D842V 突变的胃肠道间质瘤患者推荐达沙替尼——胃肠道间质瘤 NCCN 指南.2024 |
| <i>PIK3CA</i> | PIK3CA 激活突变的 HER2 阴性患者可使用氟维司群联合 Alpelisib 或 Capivasertib——乳腺癌 NCCN 指南.2024 |
| <i>PTEN</i> | PTEN 基因失活突变的患者推荐 Capivasertib 联合氟维司群治疗——乳腺癌 NCCN 指南.2024 |
| <i>RET</i> | <p>RET 重排的非小细胞肺癌患者推荐普拉替尼、塞普替尼、卡博替尼作为一线治疗——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024</p> <p>RET 融合阳性甲状腺癌患者和 RET 突变阳性的甲状腺髓样癌患者推荐普拉替尼和塞普替尼——甲状腺癌 NCCN 指南.2024</p> <p>RET 融合的胆道肿瘤患者推荐普拉替尼和塞普替尼——胆道肿瘤 NCCN 指南.2024</p> <p>RET 融合阳性结直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、唾液腺肿瘤、卵巢癌、壶腹癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、肝细胞癌</p> |

| | | |
|------|------------------------|---|
| | | 患者推荐塞普替尼——结肠癌和直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、头颈部癌、卵巢癌、壶腹癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、肝细胞癌 NCCN 指南.2024 |
| | <i>ROS1</i> | ROS1 基因重排的非小细胞肺癌患者推荐克唑替尼、塞瑞替尼、恩曲替尼、瑞普替尼和洛拉替尼——非小细胞肺癌 NCCN 指南.2024 ROS1 基因融合的患者推荐使用克唑替尼和恩曲替尼——皮肤黑色素瘤 NCCN 指南.2024 |
| 免疫治疗 | <i>MSI-H/ dMMR</i> | MMR 缺陷 (dMMR) 或微卫星高度不稳定 (MSI-H) 的患者可考虑使用 PD-1/PD-L1 抑制剂——NCCN 指南 |

注：

1. NCCN 指南信息内容为定期更新，最新版本可参考美国国立综合癌症网络发布的临床实践指南 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)。

◆ 基因检测列表

本检测共涵盖 96 个基因，包括 36 个基因的全部外显子、31 个基因的特定外显子、11 个融合基因断点相关的内含子区及 26 个化疗基因的特定区域变异。

1. 体细胞变异基因检测列表

| | | | | | |
|--------------|--------------|-----------------|---------------|----------------|---------------|
| <i>AKT1</i> | <i>ALK</i> | <i>APC</i> | <i>AR</i> | <i>ATM</i> | <i>BRAF</i> |
| <i>BRCA1</i> | <i>BRCA2</i> | <i>BRIP1</i> | <i>CCND1</i> | <i>CD274</i> | <i>CD74</i> |
| <i>CDK4</i> | <i>CDK6</i> | <i>CDKN2A</i> | <i>CHEK2</i> | <i>CRKL</i> | <i>CTNNB1</i> |
| <i>DDR2</i> | <i>EGFR</i> | <i>EPCAM</i> | <i>ERBB2</i> | <i>ESR1</i> | <i>EZR</i> |
| <i>FBXW7</i> | <i>FGFR1</i> | <i>FGFR2</i> | <i>FGFR3</i> | <i>FLT3</i> | <i>GNA11</i> |
| <i>GNAQ</i> | <i>GNAS</i> | <i>HRAS</i> | <i>IDH1</i> | <i>IDH2</i> | <i>JAK2</i> |
| <i>KIT</i> | <i>KRAS</i> | <i>MAP2K1</i> | <i>MAP2K2</i> | <i>MET</i> | <i>MLH1</i> |
| <i>MSH2</i> | <i>MSH6</i> | <i>MTOR</i> | <i>NF1</i> | <i>NRAS</i> | <i>NRG1</i> |
| <i>NTRK1</i> | <i>PALB2</i> | <i>PDCD1LG2</i> | <i>PDGFRA</i> | <i>PIK3CA</i> | <i>PMS2</i> |
| <i>POLD1</i> | <i>POLE</i> | <i>PTCH1</i> | <i>PTEN</i> | <i>RAD51C</i> | <i>RAD51D</i> |
| <i>RAF1</i> | <i>RB1</i> | <i>RET</i> | <i>ROS1</i> | <i>SMARCA4</i> | <i>SMO</i> |
| <i>STK11</i> | <i>TERT</i> | <i>TP53</i> | <i>TSC1</i> | <i>TSC2</i> | <i>VHL</i> |

2. 胚系变异基因检测列表

| | | | | | |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| <i>ATM</i> | <i>BRCA1</i> | <i>BRCA2</i> | <i>BRIP1</i> | <i>CHEK2</i> | <i>EPCAM</i> |
| <i>MLH1</i> | <i>MSH2</i> | <i>MSH6</i> | <i>PALB2</i> | <i>PMS2</i> | <i>RAD51C</i> |
| <i>RAD51D</i> | <i>RET</i> | <i>VHL</i> | - | - | - |

3. 化疗相关基因检测列表

| | | | | | |
|----------------|----------------|----------------|--------------|---------------|---------------|
| <i>ABCB1</i> | <i>AT1C</i> | <i>C8orf34</i> | <i>CASP7</i> | <i>CBR3</i> | <i>CDA</i> |
| <i>CEP72</i> | <i>CYP19A1</i> | <i>CYP2D6</i> | <i>DHFR</i> | <i>DPYD</i> | <i>ERCC1</i> |
| <i>GGH</i> | <i>GSTP1</i> | <i>MTHFR</i> | <i>MTRR</i> | <i>NQO1</i> | <i>PNPLA3</i> |
| <i>SLC19A1</i> | <i>SLC28A3</i> | <i>SOD2</i> | <i>TP53</i> | <i>UGT1A1</i> | <i>UMPS</i> |
| <i>XPC</i> | <i>XRCC1</i> | - | - | - | - |

注：

化疗相关基因仅检测特定位点。

◆ 质控结果

| 质控指标 | | 质控结果 | 质控标准 |
|----------|-----------------------------|------|-------|
| 肿瘤细胞含量评估 | 肿瘤细胞含量 ¹ | 60% | ≥5% |
| DNA 质量评估 | DNA 总量 (ng) ² | 2413 | ≥50 |
| | DNA 等级 ³ | 1 | 1-2 级 |
| 文库质量评估 | 样本文库总量 (ng) ⁴ | 3192 | ≥500 |
| 测序质量评估 | 碱基质量≥Q30 占比 ⁵ | 93% | ≥80% |
| | 平均测序深度 ⁶ | 1537 | ≥500 |
| | 深度 100x 以上碱基比例 ⁷ | 100% | ≥90% |
| | 基因组比对率 ⁸ | 100% | ≥90% |
| 质控结果总体解析 | | 合格 | |

注：

1. 肿瘤细胞含量：送检样本经 HE 染色后镜下评估的肿瘤细胞含量。如样本不满足病理评估所需条件，则此项不参与质控结果总体解析判断。血浆 cfDNA 样本不做此项评估。
2. DNA 总量 (ng)：送检样本提取的 DNA 总量，不同样本类型具有不同的标准。
3. DNA 等级：根据提取 DNA 总量及 DNA 片段大小将 DNA 划分为 1/2/3/4 四个等级，1-2 级别样本质量较好，3 级样本质量稍差检测失败率较高，4 级样本不能满足检测要求。
4. 样本文库总量 (ng)：DNA 片段经过接头连接和 PCR 扩增富集引入标签后的中间产物总量。
5. 碱基质量≥Q30 占比：送检样本测序数据中碱基质量能达到 Q30 及以上（表示碱基识别错误的概率低于 0.1%，即碱基识别正确率超过 99.9%）的比例。
6. 平均测序深度：目标区域内各个碱基被测序读段的平均次数。
7. 深度 100x 以上碱基比例：测序深度达到 100x 的碱基比例，反映覆盖均一性。
8. 基因组比对率：可以比对到人类基因组上的读段占比。
9. 质控结果总体解析：结合以上参数进行综合评估，分为合格、预警、不合格三个等级，其中一项为预警或不合格时，总体质量评估为预警或不合格。样本质控为预警或不合格时，均会影响检测的准确性和敏感性。不同样本类型有不同的质控标准。

◆ 检测方法说明

肿瘤用药基因检测优享版（单组织）采用高通量基因测序平台，对 96 个基因进行目标区域捕获高深度测序（其中血浆游离 DNA 检测结合吉因加医学检验实验室自主研发的 ER-Seq 检测方法），对肿瘤基因四种变异类型（包括点突变、小片段的插入缺失、拷贝数变异和目前已知的融合基因）进行检测，结果得到卫生部临床检测中心室间质评满分评价，兼具准确性与全面性，提供最全面可信的检测结果。

局限性：

1. 本检测只适用于检测特定肿瘤基因的DNA水平的变异，不涉及蛋白质、RNA水平。
2. 肿瘤具有异质性，利用小块组织检测到的变异可能无法完全反映病灶部位全部细胞变异情况。
3. 对于组织样本，MSI 的检测性能受到样本中肿瘤细胞含量的影响，当组织样本中肿瘤细胞含量<10%或最高体细胞突变频率MSAF<10%时，MSI 的检测敏感性受限。
4. 本检测仅包括单一肿瘤样本，未包括对照样本，变异结果不排除存在罕见胚系来源的可能性。
5. 检测不能替代胚系检测项目，并提供相关癌症易感性信息。
6. 部分患者不存在明确的靶向药物对应的基因突变，所以并非所有受检者都可以找到对应靶向药物或明确耐药机制。
7. 检测范围外的基因变异和/或药物间相互作用等非基因变异因素均可能影响药物效果等临床表型。
8. 检测结果阴性不能排除患者肿瘤中不存在突变，可能存在低于检测下限的变异或者检测范围外的基因变异。
9. 肿瘤是一种复杂的系统性疾病，具有异质性，评定是否为恶性肿瘤需要由临床医生综合多种检查结果进行判定。本检测不能用于确认或排除恶性肿瘤的存在。

说明：

1. 本检测主要用于辅助临床决策，检测结果仅供临床参考，不代表临床决策意见。部分基因与药物对应关系，目前仅限于科学研究，尚未进入临床指南，需临床医生酌情参考。此用药信息仅依据基因检测结果提供，实际用药请遵医嘱。临床试验仅显示部分相关结果，临床试验实时更新，如想了解全面的临床试验信息，可参考www.clinicaltrials.gov。
2. 本报告依据人类基因组变异学会（Human Genome Variation Society, HGVS）制定并公布的规则进行变异命名，变异的临床意义判断解读规则参考美国医学遗传学和基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）指南，以及由美国分子病理学会（Association of Molecular Pathology, AMP）、美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）和美国病理学家协会（College of American Pathologists, CAP）联合发布的癌症相关变异解读和报告指南。本报告结果采用的注释软件及数据库版本号：参考基因组（GRCh37）、注释版本（NCBI Annotation Release 104）、1000G（phase I）、EXAC（0.3.1）、dbSNP（147）、PolyPhen2/SIFT（ensdb v73）、PhyloP（46way）、Clinvar（2023-07-30）、Cosmic（V80）。
3. 本次检测结果只对本次送检样本负责，检测结果的解释及建议基于当前的科学研究水平，仅供临床参考。如有疑问，请在收到结果后的7个工作日内与我们联系。

Gene⁺



基因科技 维护健康

北京吉因加医学检验实验室

网址: www.geneplus.org.cn

邮箱: service@geneplus.org.cn

电话: 400-166-6506

地址: 北京市昌平区北大医疗产业园2号楼5层