

正本

北京元码医学检验实验室
基 因 检 测 报 告

姓 名：孙承喜

报告编号：20N00662

送检单位：/

报告日期：2020-08-01

四、 检测结果汇总

本项检测基于新一代测序平台，检测内容参考《非小细胞肺癌 NCCN 临床实践指南》定制。全面涵盖目前临床非小细胞肺癌常用药物的敏感/耐药检测位点。可以一次性对 *ALK*、*BRAF*、*EGFR*、*HER2*、*KRAS*、*MET*、*NRAS*、*PIK3CA*、*RET*、*ROS1* 基因的突变、扩增、融合位点进行筛查。与传统检测相比，技术上和经济上具有无可比拟的优势。

本次基因检测结果显示：您的样品中检测到 *ALK* 基因融合，*EGFR* 基因突变。

| 靶向药物用药提示 | | | | | | | |
|--|--------|--|-------|--------------|-------|------------------|-------|
| 基因变异 | 突变频率 | FDA 推荐用于非小细胞肺癌 | | FDA 推荐用于其他癌症 | | 临床 II/III/IV 期药物 | |
| | | 敏感药物 | 不敏感药物 | 敏感药物 | 不敏感药物 | 敏感药物 | 不敏感药物 |
| <i>ALK</i> 融合 NM_004304 | 检出 | 克唑替尼 劳拉替尼 布加替尼 色瑞替尼 阿来替尼 | 厄洛替尼 | / | / | / | / |
| <i>EGFR</i> exon21 p.L858R NM_005228 | 37.11% | 厄洛替尼 吉非替尼 埃克替尼 奥希替尼 达克替尼 阿法替尼 | / | / | / | / | / |

用药提示：

本次样本中检测到 *ALK* 基因融合，提示患者可能对克唑替尼、劳拉替尼、布加替尼、色瑞替尼和阿来替尼敏感，对厄洛替尼不敏感；还检测到 *EGFR* p.L858R 突变，提示患者可能对厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼、奥希替尼、达克替尼和阿法替尼敏感。请由您的临床医生根据患者情况实施最适合的治疗方案。

注：突变频率指在该位点所有的等位基因中，突变的等位基因的占比（相对野生型等位基因）。例如，突变频率 40% 意为该位点含有 40% 的突变等位基因和 60% 的野生型等位基因。根据文献报道，认为血液中突变频率小于 0.4% 的突变位点，意味着相应的靶向药物的临床效果可能会非常有限。同时监控突变频率变化对于预测靶向药物的用药效果及耐药情况可能有重要意义。例如，发生了低频率突变位点的 *EGFR* T790M 患者可能预示着存在少量酪氨酸激酶抑制剂耐药的肿瘤细胞，患者在接受一代 *EGFR* 抑制剂治疗后可能比其他患者更快出现耐药性。

五、 靶向药物简述

| 靶向药物 | 药物名称 | 英文名 | 商品名 | 对应靶点基因 | 获批适应症 |
|------|--|-------------|----------|--------------|----------------|
| | 克唑替尼 | Crizotinib | Xalkori | ALK、MET、ROS1 | 非小细胞肺癌 |
| | 劳拉替尼 | Lorlatinib | LORBRENA | ALK/ROS1 | 晚期非小细胞肺癌 |
| | 布加替尼 | brigatinib | ALUNBRIG | ALK | 非小细胞肺癌 |
| | 色瑞替尼 | Ceritinib | Zykadia | ALK、ROS1 | 非小细胞肺癌 |
| | 阿来替尼 | Alectinib | 安圣莎 | ALK | 局部晚期或转移性非小细胞肺癌 |
| | 厄洛替尼 | Erlotinib | Tarceva | EGFR | 非小细胞肺癌、胰腺癌 |
| | 吉非替尼 | Gefitinib | Iressa | EGFR | 非小细胞肺癌 |
| | 埃克替尼 | Icotinib | Conmana | EGFR | 非小细胞肺癌 |
| | 奥希替尼 | Osimertinib | Tagrisso | EGFR | 非小细胞肺癌 |
| | 达克替尼 | Dacomitinib | Vizimpro | EGFR | 转移性非小细胞肺癌 |
| | 阿法替尼 | Afatinib | Gilotrif | EGFR、HER2 | 非小细胞肺癌 |
| 药物简介 | <p>克唑替尼 是一类靶向 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 激酶及 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。用于治疗间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期和转移的非小细胞肺癌（NSCLC）。克唑替尼的作用靶点为 ALK/MET，主要的检测靶点为 ALK、ROS1、MET 等。当 ALK、ROS1 发生重排或 MET 发生扩增时对克唑替尼敏感，提示可以使用克唑替尼。FDA 批准克唑替尼用于治疗 ALK 阳性的局部进展或晚期非小细胞肺癌。</p> | | | | |
| | <p>劳拉替尼 是辉瑞研发生产，作用多样且效果强大。其对克唑替尼及第二代 ALK 抑制剂耐药的肺癌有效，而且，由于其血脑屏障通透性高，对发生中枢神经系统转移的非小细胞肺癌可发挥较好的效力。适用于治疗 ALK 阳性和 ROS1 阳性晚期 NSCLC，FDA 授予其突破性疗法和孤儿药地位，目前已经向 FDA 提交上市申请，处于 NDA 阶段。日本于 2018 年 9 月 21 日批准辉瑞制药有限公司的第三代 ALK 抑制剂劳拉替尼 Lorlatinib 上市，适用于对 ALK 抑制剂治疗后进展或不能耐受，间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。</p> | | | | |
| | <p>布加替尼 是一种酪氨酸激酶抑制剂，在体外活性和在临床上可实现浓度对多种激酶包括 ALK，ROS1，通过对准肿瘤细胞上的间变性淋巴瘤激酶（ALK）受体作用，减缓或阻止癌细胞生长。与野生型相比，它对 EGFR 突变型表现出具有选择性。对 EML4-ALK 融合基因的，9 个对克唑替尼耐药的突变体也有选择性，这些突变体在易感肺实质的转化过程中发挥关键作用。2017 年 4 月 28 日，Ariad 制药公司的肺癌新药 brigatinib 获 FDA 批准上市。用于治疗对克唑替尼抵抗或不耐受的 ALK+非小细胞肺癌患者。</p> | | | | |

色瑞替尼 用于 Crizotinib 用药后疾病进展或对 Crizotinib 耐药的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌。2017 年 5 月 26 日，美国 FDA 批准了色瑞替尼新的适应症申请，用于 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。

阿来替尼 是一个选择性的 ALK 抑制剂，可抑制肿瘤细胞增殖，诱导细胞凋亡。该药于 2015 年 12 月 11 日获美国 FDA 批准上市，用于 ALK 阳性非小细胞肺癌患者的治疗，适用于经克唑替尼治疗后恶化或对其不耐受的患者。2018 年 8 月 12 日阿来替尼在中国获批上市，为中国 ALK 阳性非小细胞肺癌患者带来全新的治疗选择。

厄洛替尼 是一类靶向 EGFR 的小分子酪氨酸激酶抑制剂，用于治疗非小细胞肺癌（NSCLC）和胰腺癌。厄洛替尼的作用靶点为 EGFR，主要检测靶点为 BRAF、EGFR、KRAS。当 EGFR 的 18/19/21 号外显子突变时，对该药物敏感，提示临床优先使用；当 EGFR20 号外显子突变、KRAS 突变时，则对厄洛替尼耐药，临床不建议使用。FDA 批准一线、维持、至少一次化疗进展后的二线或更多线的 EGFR 基因第 19 外显子缺失或第 21 外显子突变(L858R)的转移性非小细胞肺癌。NMPA 已批准在中国上市。

吉非替尼 是一类靶向 EGFR 的小分子酪氨酸激酶抑制剂，该类物质主要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，即抑制肿瘤细胞的增生、分化，同时也能提高化疗和放疗的抗肿瘤疗效。吉非替尼的作用靶点为 EGFR，主要检测靶点为 BRAF、EGFR、KRAS。当 EGFR 的 18/19/21 号外显子突变时，对该药物敏感，提示临床优先使用；当 EGFR20 号外显子突变、KRAS 突变时，则对吉非替尼耐药，临床不建议使用。FDA 批准一线治疗 EGFR 基因第 19 外显子缺失或第 21 外显子突变(L858R)的转移性非小细胞肺癌。NMPA 已批准在中国上市。

埃克替尼 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。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。

奥希替尼 主要作用于 L858R/T790M，Exon 19 deletion 等 EGFR 突变。FDA 于 2015 年 11 月 13 日加速批准了 osimertinib 用于治疗肿瘤具有表皮生长因子受体（EGFR）T790M 突变的或对其其它 EGFR 抑制剂耐药的晚期非小细胞肺癌患者。Osimertinib 是首个被批准用于该组人群的药物，也是第三代酪氨酸激酶抑制剂（TKI）。2017 年 3 月 24 日，国家食品药品监督管理总局（NMPA）已正式批准奥希替尼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性肺癌（NSCLC）成人患者的治疗。FDA 于 2018 年 4 月 18 日批准了 Osimertinib 用于携带 EGFR Exon 19 deletion 与 L858R 的非小细胞肺癌的一线治疗。

达克替尼 是美国辉瑞公司(Pfizer)研制的第二代、不可逆的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)，能不可逆抑制三种不同 ERBB 家族分子成员：EGFR(HER1)、HER2 和 HER4。因为抑制多个 ERBB 家族蛋白，所以显示出较好的疗效。基于一项全球性、头对头的 ARCHER 1050 III 期临床研究，在携带 EGFR 激活突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中开展，评估了 Dacomitinib(n=227)相对于 Gefitinib(n=225)用于一线治疗的疗效和安全性。数据显示，相比 Gefitinib 治疗组，Dacomitinib 治疗组无进展生存期(PFS)延长约 5.5 个月、死亡或疾病进展风险显著降低了 41%，且更能延长耐药时间。2018 年 9 月 28 日，美国 FDA 正式批准辉瑞公司(Pfizer)的 Vizimpro (Dacomitinib)用于一线治疗携带 EGFR 基因第 19 外显子缺失或 21 外显子突变(L858R)的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者。

阿法替尼 是一类靶向 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，共价结合 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。2013 年 7 月，FDA 批准用于 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌治疗。



六、 具体检出位点

| 基因 | 突变类型 | 检测位点 | 检出突变 | 突变频率 |
|------|-------|--------------------|---------|--------|
| ALK | 融合/重排 | 融合/重排 | 检出 | 检出 |
| | 点突变 | p.C1156Y | / | / |
| | 点突变 | p.F1174L | / | / |
| | 点突变 | p.G1202R | / | / |
| | 点突变 | p.G1269A | / | / |
| | 点突变 | p.L1152R | / | / |
| | 点突变 | p.L1196M | / | / |
| | 点突变 | p.S1206Y | / | / |
| BRAF | 点突变 | p.G466V | / | / |
| | 点突变 | p.G469A | / | / |
| | 点突变 | p.G469L | / | / |
| | 点突变 | p.L597V | / | / |
| | 点突变 | p.V600E | / | / |
| | 点突变 | p.Y472C | / | / |
| EGFR | 缺失 | exon19 | / | / |
| | 插入 | exon19 | / | / |
| | 插入 | exon20 | / | / |
| | 插入 | p.A763_Y764insFQEA | / | / |
| | 点突变 | p.C797S | / | / |
| | 点突变 | p.G719A | / | / |
| | 点突变 | p.G719C | / | / |
| | 点突变 | p.G719S | / | / |
| | 点突变 | p.L858R | p.L858R | 37.11% |
| | 点突变 | p.L861Q | / | / |
| | 点突变 | p.R776C | / | / |
| | 点突变 | p.S768I | / | / |
| | 点突变 | p.T790M | / | / |
| HER2 | 插入 | exon20 | / | / |
| | 扩增 | 扩增 | / | / |
| KRAS | 扩增 | 扩增 | / | / |
| | 点突变 | p.A146P | / | / |
| | 点突变 | p.A146T | / | / |
| | 点突变 | p.A146V | / | / |
| | 点突变 | p.A59E | / | / |
| | 点突变 | p.A59G | / | / |
| | 点突变 | p.A59T | / | / |
| | 点突变 | p.G12A | / | / |
| | 点突变 | p.G12C | / | / |
| | 点突变 | p.G12D | / | / |

| | | | | |
|--------|-------|-------------------------|---|---|
| | 点突变 | p.G12F | / | / |
| | 点突变 | p.G12R | / | / |
| | 点突变 | p.G12S | / | / |
| | 点突变 | p.G12V | / | / |
| | 点突变 | p.G13A | / | / |
| | 点突变 | p.G13C | / | / |
| | 点突变 | p.G13D | / | / |
| | 点突变 | p.G13R | / | / |
| | 点突变 | p.G13S | / | / |
| | 点突变 | p.G13V | / | / |
| | 点突变 | p.K117N | / | / |
| | 点突变 | p.Q61H | / | / |
| | 点突变 | p.Q61K | / | / |
| | 点突变 | p.Q61L | / | / |
| | 点突变 | p.Q61R | / | / |
| MET | 缺失 | c.2888delA | / | / |
| | 缺失 | c.3001_3021del | / | / |
| | 点突变 | c.G3028C | / | / |
| | 点突变 | c.G3028T | / | / |
| | 剪切突变 | exon 14 splice mutation | / | / |
| | 缺失 | c.3004_3028+5del | / | / |
| | 扩增 | 扩增 | / | / |
| | 点突变 | p.D1010N | / | / |
| NRAS | 点突变 | p.G12A | / | / |
| | 点突变 | p.G12C | / | / |
| | 点突变 | p.G12D | / | / |
| | 点突变 | p.G12R | / | / |
| | 点突变 | p.G12S | / | / |
| | 点突变 | p.G12V | / | / |
| | 点突变 | p.G13A | / | / |
| | 点突变 | p.G13C | / | / |
| | 点突变 | p.G13D | / | / |
| | 点突变 | p.G13R | / | / |
| | 点突变 | p.G13S | / | / |
| | 点突变 | p.G13V | / | / |
| | 点突变 | p.Q61H | / | / |
| | 点突变 | p.Q61L | / | / |
| PIK3CA | 点突变 | p.E542K | / | / |
| | 点突变 | p.E545K | / | / |
| | 点突变 | p.E545Q | / | / |
| | 点突变 | p.H1047L | / | / |
| | 点突变 | p.H1047R | / | / |
| RET | 融合/重排 | 融合/重排 | / | / |

| | | | | |
|------|-------|-------|---|---|
| ROS1 | 融合/重排 | 融合/重排 | / | / |
|------|-------|-------|---|---|



七、 其他突变检出

| 其他突变检出 | | | | |
|------------|-------|-----------|---------|-------------|
| 基因 | 突变频率 | 转录本 | 氨基酸变异 | COSMIC 号 |
| <i>RET</i> | 0.44% | NM_020975 | p.R77H | COSM294752 |
| <i>RET</i> | 0.43% | NM_020975 | p.R820H | COSM6765040 |
| <i>ALK</i> | 0.40% | NM_004304 | p.W915G | COSM6214528 |

注：其他突变检出列表中为 COSMIC 数据库中记载的非热点突变，目前 NCCN 指南中无明确用药提示，我们会时刻关注，并随 NCCN 指南进行更新。

八、 疾病与基因简介

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤。引起肺癌的环境因素主要包括吸烟、吸入环境中的有害气体等。根据病理组织学类型世界卫生组织把肺癌的分成：非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌（small-cell lung cancer, SCLC）两大类。其中非小细胞肺癌的病例约占病例总数的 85%。随着“精准医疗”的开展和“个体化治疗”的应用，最新的研究证据表明，针对相应驱动基因突变而设计的分子靶向治疗方案，不但具有上佳的疗效和疾病控制率，且毒副反应较轻，是临床上肺癌患者治疗的最佳选择。但传统检测方法检测位点有限并且费用高昂，常常不能保证检测的全面准确性还会为患者造成经济负担。建立在计算机技术、聚合酶工程技术、数据存储分析技术发展上的新一代高通量测序技术（next generation sequencing, NGS），大大降低了检测费用，能够针对肿瘤发生的基因变异进行全方位筛查，为进行个体化治疗提供全面、可靠、有效的治疗靶点筛查，具有革命性的意义。

本次检测的基因简介如下：

| | |
|----------------------------------|--|
| ALK 融合基因检测 | EML4-ALK 融合基因（棘皮动物微管相关蛋白样4-间变性淋巴瘤激酶echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase）是ALK基因重排的常见分型，最初由Soda等在非小细胞肺癌中发现，由第2号染色体短臂插入引起。分析这些融合基因的结构发现，其ALK部分均包括开始于第20外显子的编码细胞内酪氨酸激酶结构域的基因片段，EML4部分则包括长短不一的编码蛋白N端部分的基因片段。经检测，所有这些融合基因均有生物学功能，其表达产物为一种嵌合酪氨酸激酶。体内和体外实验证实EML4-ALK具有致癌活性。EML4-ALK融合基因是肺癌发生的关键因子之一。克唑替尼（Crizotinib）是2011年由FDA批准的治疗肺癌的药物，是ALK/ROS1/c-MET小分子抑制剂。在携带ALK基因重排的非小细胞肺癌患者中，克唑替尼治疗反应率达到65%，其有效率明显高于传统化疗。尤其对于分子靶向药物吉非替尼、厄洛替尼治疗无效的患者，该药能取得很好效果。 |
| BRAF 基因突变检测 | BRAF（B-raf）是一种癌基因，它编码一种丝/苏氨酸特异性激酶，是RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK通路重要的转导因子，参与调控细胞内多种生物学事件，如细胞生长、分化和凋亡等。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、肝癌及胰腺癌等均存在不同比例的BRAF基因突变，约66%恶性黑色素瘤和15%的结肠癌中存在BRAF基因体细胞错义突变。大约80-90%的BRAF基因突变发生在Exon15的1799核苷酸上，T突变为A，导致其编码的谷氨酸由缬氨酸取代（V600E）。目前认为，V600E突变可模拟T599和S602两个位点的磷酸化过程，从而使B-raf蛋白异常激活。该突变可导致K-ras野生型肿瘤患者对抗体类药物如西妥昔单抗产生耐药性。在结直肠癌患者中，存在B-raf基因V600E位点突变时，一线治疗进展后使用抗EGFR单抗（西妥昔单抗）治疗是无效的。 |
| EGFR 基因（Exon18/19/21）突变检测 | 大量研究资料表明EGFR基因突变主要集中在酪氨酸激酶区（外显子18-21），其中19外显子多为框内缺失（746-753）性突变，约占所有突变的45%；21外显子多为替代突变（主要是L858R），约占所有突变的40%。EGFR基因编码区外显子18、19和21的基因突变是患者对临床EGFR-TKI靶向治疗药物有效的必要前提。研究发现，非小细胞肺癌细胞中EGFR酪氨酸激酶基因编码区外显子18、19或21突变的患者，酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）如易瑞沙（吉非替尼）、特罗凯（厄洛替尼）治疗的有效性显著增强。美国国立综合癌症网络（NCCN）临床指南已明确指出，肿瘤EGFR突变的前提下，推荐吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼为非小细胞肺癌一线治疗药物。 |
| EGFR 基因（Exon20）突变检测 | EGFR第20外显子（T790M、INS）突变可引起吉非替尼、厄洛替尼等TKIs的耐药。EGFR少见突变，包括S768I等突变，对于一代EGFR-TKIs的敏感性介于EGFR敏感性突变和EGFR野生型之间。相对于一代EGFR-TKIs而言，二代EGFR-TKIs可能更适用于EGFR少见突变的治疗。如果对于一个病人的EGFR检测中，发现耐药突变例如：T790M则提示其对于酪氨酸激酶抑制剂（TKIs），如：易瑞沙（吉非替尼）、特罗凯（厄洛替尼）的耐药。 |
| HER2 基因突变检测 | HER2/ErbB2是表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）家族的一员。HER2拷贝数增加（又称基因扩增）在乳腺癌是重要的分子亚型。HER2的基因变异形式除了扩增以外，还有基因序列突变。其中常见的是第20号外显子中的插入突变。在非小细胞肺癌中，HER2突变约占2-4%，其中无吸烟史的肺癌患者中占比更高。HER2的20号外显子插入突变可以增强HER2蛋白的活性，从而进一步激活下游的肿瘤细胞增殖通路。2014年版的美国国家综合癌症网络（NCCN）的肺癌治疗指南明确提出针对晚期NSCLC靶向药物除EGFR、ALK之外的MET、ROS1、RET、BRAF、HER2共5个明确的分子靶点。 |

| | |
|--|---|
| KRAS 基因 (Exon2/3) 突变检测 | KRAS (K-ras) 基因是最重要的肿瘤致病基因之一, 参与 EGFR 信号传导过程。KRAS 基因突变导致 EGFR 信号通路持续激活进而加速肿瘤细胞增殖, 常见的突变包括 KRAS 基因的第 2 外显子的 12 和 13 密码子、第 3 外显子的 61 密码子。研究表明, KRAS 基因突变状态与非小细胞肺癌对易瑞沙 (吉非替尼)、特罗凯 (厄洛替尼) 等靶向治疗药物的原发性耐药有关。另外, 对于结直肠癌患者, KRAS 基因突变检测用于决定患者是否适用 EGFR 单抗药物如爱必妥 (西妥昔单抗)、维克替比 (帕尼单抗) 的治疗。美国国立综合癌症网络 (NCCN) 2015 年版临床治疗指南指出: KRAS 基因突变是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂疗效的预测指标, 肿瘤患者在接受 EGFR 靶向药物治疗前必须进行 KRAS 基因突变检测, 以帮助决定患者是否接受 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂类药物治疗。 |
| MET 基因扩增检测及 (Exon14) 突变检测 | MET (c-Met) 是一种由 c-Met 原癌基因编码的蛋白产物, 为肝细胞生长因子受体, 具有酪氨酸激酶活性, 与多种癌基因产物和调节蛋白相关, 参与细胞信息传导、细胞骨架重排的调控, 是细胞增殖、分化和运动的重要因素。研究表明: 肝细胞生长因子 (HGF) /c-Met 信号通路在原发性肿瘤的形成及继发转移中起着至关重要的作用。c-Met 广泛表达于多种人体正常组织, 但在肺癌、结肠癌、肝癌、直肠癌、胃癌、卵巢癌、肾癌、神经胶质瘤、黑素瘤、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤组织中呈现出异常的高表达、突变或活性改变。当 c-Met 信号通路被活化后, 通过一系列的磷酸化反应活化 PI-3K, ERL1/2, PLC- γ , STAT 和 FAK 等重要的信号分子及相应的信号通路, 从而调节肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力。克唑替尼是一种强效的, ATP 竞争性小分子 c-Met 激酶抑制剂。克唑替尼强效抑制 c-Met 磷酸化和信号转导, 并抑制体外 c-Met 依赖的致癌性肿瘤细胞和内皮细胞。 |
| NRAS 基因 (Exon2/3) 突变检测 | NRAS (N-ras) 基因为原癌基因, 属于 RAS 基因家族, RAS 是人体肿瘤中常见的致癌基因。NRAS 突变多发生在以第 61 密码子。这些密码子编码的氨基酸是 Ras 蛋白和 GTP 酶活化蛋白 (GAP) 的作用位点。突变导致 Ras-GTP 处于持续激活状态, 引起细胞恶性增殖和转移。约 1% 的 NSCLC 患者存在 NRAS 体细胞突变。NRAS 突变在腺癌及有吸烟史的肺癌患者中发生率较高, 与部分 EGFR-TKI 类药物耐药有关。研究表明, NRAS 基因突变状态与非小细胞肺癌对 MEK1/2 抑制剂的敏感性有关。 |
| PIK3CA 基因 (Exon9/20) 突变检测 | 磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 是一种脂质激酶, 可参与细胞存活、运动、黏附和凋亡等多种细胞生理功能的调节。PI3K 是由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成的异源二聚体。PIK3CA 编码 PI3K 的 p110 α 催化亚基, 它是目前 PI3K 家族成员中发现的唯一一个可以发生体细胞突变而致癌的基因。EGFR 主要是通过二聚化后刺激 Ras 蛋白, 导致磷酸化级联反应而激活 PI3K/Akt 信号通路, 从而引起肿瘤的发生、发展。抗 EGFR 靶向治疗正是基于此机理而特异性的阻断此信号通路从而达到治疗目的。但当 PIK3CA 突变而导致功能异常时, 则可绕过 EGFR 的初始信号而使下游信号通路持续激活, 导致抗 EGFR 的靶向药物疗效不佳。大量数据表明 PIK3CA 的突变约 4/5 发生在螺旋区 (9 号外显子) 和激酶区 (20 号外显子) 两个热点区域上; 这些突变都能使 PI3K 的脂质激酶活性增强, 引起 PI3K/Akt 信号通路持续性活化, PI3K 作为 EGFR 下游信号分子被激活, 导致肿瘤细胞对 EGFR-TKI (EGFR 抑制剂) 等药物的耐药。 |
| RET 融合基因检测 | RET (Ret Proto-Oncogene) 基因是钙粘蛋白超家族的成员之一, 负责编码受体酪氨酸激酶蛋白, 在细胞表面分子, 对细胞生长和分化的信号转导起着重要作用。携带 RET 融合的肿瘤患者对 RET 抑制剂敏感。在非小细胞肺癌患者中, 对于 RET 融合的临床意义比较明确。2015 年, 卡博替尼被 NCCN 指南推荐用于 RET 重排的非小细胞肺癌患者。 |
| ROS1 融合基因检测 | ROS1 受体酪氨酸激酶基因染色体重排是非小细胞肺癌 (NSCLC) 一个分子亚型, 肺癌患者 ROS1 基因重排阳性率约 0.9%。在体外细胞实验证实 ROS1 基因重排可以导 |

致 ROS1 融合激酶的表达，并且增强细胞对 ROS 激酶抑制剂的敏感性。临床研究表明，ROS1 基因重排的局部晚期或转移性非小细胞肺癌能够从克唑替尼治疗中获益，检测 ROS1 基因重排是筛选适合克唑替尼患者的重要前提。2017 版 NCCN 指南更是首次将 ROS1 基因融合检测纳入晚期 NSCLC 一线治疗方案中。

免责声明

※注 1：本检测报告只对此样本的本次检测结果负责。

※注 2：本检测报告为科研性质报告，所得结论来自于目前世界上最前沿的科学研究进展。不具备医嘱性质，具体的治疗方案须由临床医生决定。

※注 3：本检测分析的时效性：肿瘤发展是一个基因动态变化的过程，从严格意义上讲本检测只能反映检测样本采集日时患者对各种药物的敏感程度；如果样本采集日距离现在的时间过长，则该检测并不能作为制定当前治疗方案的参考。

※注 4：报告解读及联系方式：

电话：400-860-8065

邮箱：service@geneis.cn

局限性：

- ☐ 本检测只适用于检测指定肿瘤基因的 DNA 水平的变异（包括点突变、小的插入缺失、拷贝数变异和目前已知的融合基因），不涉及蛋白质、RNA 水平。
- ☐ 科学数据表明，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。
- ☐ 血浆中循环 DNA 来源于病发部位细胞释放入血液，并非所有病变细胞的突变都能释放入血液中，因此血浆中可检测到的变异无法完全反映病灶部位全部细胞变异情况。
- ☐ 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。

检验者

张静

核对者

吴婧曼

审核者

报告日期

2020-07-31



非小细胞肺癌中 FDA 批准的靶向药物简介及 NCCN 指导意见

| 药品 | 英文名称 | 靶点 | 获批资格 |
|-----------|---|-----------------|----------|
| 厄洛替尼 | Erlotinib | EGFR | FDA/CFDA |
| 吉非替尼 | Gefitinib | EGFR | FDA/CFDA |
| 阿法替尼 | Afatinib | EGFR/HER2/ERBB4 | FDA/CFDA |
| 埃克替尼 | Icotinib | EGFR | CFDA |
| 奥希替尼 | Osimertinib | EGFR | FDA/CFDA |
| Portrazza | Necitumumab | EGFR | FDA |
| 克唑替尼 | Crizotinib | ALK/ROS1/MET | FDA/CFDA |
| 艾乐替尼 | Alectinib | ALK | FDA |
| 色瑞替尼 | Ceritinib | ALK/IGF1R | 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/CFDA |
| 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治疗。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 : CFDA 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 适用与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能耐受克唑替尼。 | | |
| | Ceritinib 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 Crizotinib 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。 | | |

| | |
|------|--|
| 药物简介 | Pembrolizumab 用于表达 PDL1 的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。 |
| | Nivolumab 可用于治疗转移性鳞状非小细胞肺癌。 |
| | Atezolizumab 用于疾病进展的非小细胞癌患者。 |
| | 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。 |
| | 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。 |
| | 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，共价结合 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。CFDA 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 抗体能与人体内皮生长因子(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。 |

参考文献:

1. 2018 年 NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南.
2. Mok TS et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *N Engl J Med*. 2009;361: 947-57.
3. Jänne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2006;12(14Suppl):4416s-4420s.
4. Suzuki, S., et al., Protein overexpression and gene amplification of epidermal growth factor receptor in nonsmall cell lung carcinomas. An immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Cancer*, 2005. 103(6): p. 1265-73.
5. Pirker, R., et al., EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol*, 2012. 13(1): p. 33-42.
6. Douillard, J.Y., et al., Relationship between EGFR expression, EGFR mutation status, and the efficacy of chemotherapy plus cetuximab in FLEX study patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2014. 9(5): p. 717-24.
7. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: Results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5267-5273.
8. Mitsudomi T, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):121-8.
9. Mok TS et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *N Engl J Med*. 2009;361: 947-57.
10. Sequist LV et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *J ClinOncol*. 2008; 26(15):2442-9.
11. Ren GJ, et al. Tumor gene mutations and messenger RNA expression: correlation with clinical response to icotinib hydrochloride in non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Jan;124(1):19-25.
12. Jänne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2006;12(14Suppl):4416s-4420s.
13. Yun CH, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(6):2070-2075.
14. Arcila ME, et al. Rebiopsy of Lung Cancer Patients with Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Enhanced Detection of the T790M Mutation Using a Locked Nucleic Acid-Based Assay. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(5):1169-1180.
15. Nakayama N et al. KRAS or BRAF mutation status is a useful predictor of sensitivity to MEK inhibition in ovarian cancer.
16. Schmid K, Oehl N, Wrba F, et al. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(14): 4554. *British J Cancer* 2008; 99:2020-8
17. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*. 2005;2:e17.
18. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:5900-5909.
19. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2890-2896.
20. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M. et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch*. 2012 Jul 24.
21. Wang R, Pan Y, Li C., et al. The Use of Quantitative Real-Time Reverse Transcriptase PCR for 50 and 30 Portions of ALK Transcripts to Detect ALK Rearrangements in Lung Cancers. *Clin Cancer Res*. 2012 Jul 12.

22. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2010 October 28; 363(18): 1693–1703.
23. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with ALK Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 March 1; 18(5): 1472–1482..
24. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247-53.
25. Leigh NB. *Curr Oncol*. 2012 Jun;19(Supplement 1):S52-S58. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Curr Oncol*. 2012 Jun;19(Suppl 1):S52-8.
26. Matsuura S, Shinmura K, Kamo T, et al. CD74-ROS1 fusion transcripts in resected non-small cell lung carcinoma. *Oncol Rep*. 2013; 30(4):1675-80.
27. Sholl LM, Sun H, Butaney M, et al. ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013; 5,24.
28. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist*. 2013;18(7):865-75.
29. Riess JW, Padda SK, Bangs CD, et al. A case series of lengthy progression-free survival with pemetrexed-containing therapy in metastatic non-small-cell lung cancer patients harboring ROS1 gene rearrangements. *Clin Lung Cancer*. 2013;4, 27.
30. Harun N, Costa P, Christophi C. Tumour growth stimulation following partial hepatectomy in mice is associated with increased upregulation of c-Met. *Clin Exp Metastasis*. 2013;7(31).
31. Harshman LC, Choueiri TK, et al. Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma. *Cancer J*. 2013;19(4):316-23.
32. Loupakakis F et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *British J Cancer*. 2009;101:715-21.
33. Lièvre A et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol*. 2008;26:374-9.
34. Amado RG et al. J. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *long. Clin. Oncol*. 2008; 26:1626-34.
35. Di Nicolantonio F et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:5705-12.
36. Trigka EA, Levidou G, Saetta AA, et al. A detailed immunohistochemical analysis of the PI3K/AKT/mTOR pathway in lung cancer: correlation with PIK3CA, AKT1, K-RAS or PTEN mutational status and clinicopathological features. *Oncol Rep*. 2013 Aug;30(2):623-36.
37. Sood A, McClain D, Maitra R, et al. PTEN gene expression and mutations in the PIK3CA gene as predictors of clinical benefit to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012 Jun;11(2):143-50.
38. Bouali S, Chretien AS, Ramacci C, et al. PTEN expression controls cellular response to cetuximab by mediating PI3K/AKT and RAS/RAF/MAPK downstream signaling in KRAS wild-type, hormone refractory prostate cancer cells. *Oncol Rep*, 2009, 21(3): 731-735.
39. Peeters M, Oliner K S, Price T J, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase III study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2015, 21(24): 5469-5479.
40. Ohashi K, Sequist L V, Arcila M E, et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(31): E2127-E2133.
41. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis[J]. *The lancet oncology*, 2010, 11(8): 753-762.

42. Ohashi K, Sequist L V, Arcila M E, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations.[J]. Clinical Cancer Research, 2013, 19(9):2584-2591.
43. Eberlein C A, Stetson D, Markovets A A, et al. Acquired resistance to mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 is associated with increased dependence on RAS signaling in preclinical models.[J]. Cancer Research, 2015, 75(12):2489-2500.
44. Jr P N L, Laptalo L, Longmate J, et al. Trastuzumab plus Docetaxel in HER2/-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A California Cancer Consortium Screening and Phase II Trial[J]. Clinical Lung Cancer, 2004, 5(4):231-6.
45. Yu H A, Arcila M E, Rekhtman N, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2013, 19(8):2240-7.