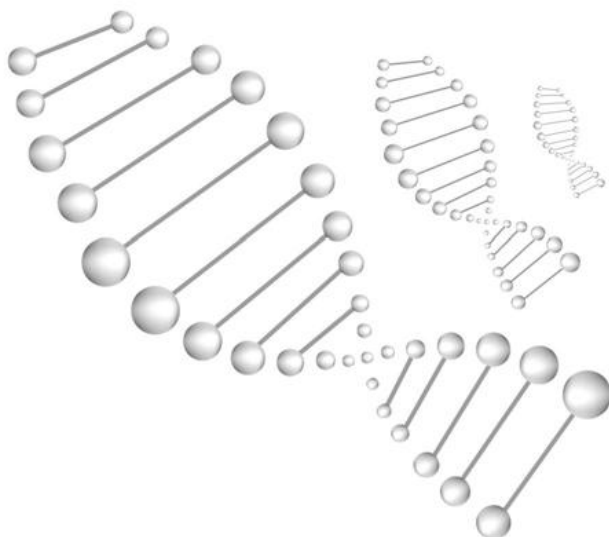




奕检医学
YIJIANMED LABORATORY

个体化精准医疗分析报告

FOR PERSONALIZED THERAPY TEST REPORT





告客户书

尊敬的辜瑜玲：

首先感谢您对奕检医学的关注与信赖，选择奕检医学检验实验室的肿瘤个体化用药指导的精准基因检测。

精准医疗是通过基因组学、蛋白组学、代谢组学等前端技术，对患者进行生物标记物的分析和鉴定。现代医学证明基于基因、蛋白检测等分子诊断技术为肿瘤患者的个性化治疗即精准医疗提供了重要的参考依据。通过精准的基因检测和分析结果，可帮助临床医师和患者找到相应的药物靶点，并科学地评估药物的疗效及副作用，从而指导患者的个体化用药。

奕检医学肿瘤精准基因检测系列产品，可为您提供准确的基因解析，并结合最新的医学前沿临床研究成果，为您提供科学、详细的个性化用药报告。为医疗工作者，提供专业的分子学参考依据。

目前，您的送检样本已经全部检测完毕，希望我们的检测结果，可以为您早日康复提供贡献。

此致
敬礼！



奕检医学检验实验室全体员工

奕安丰



目录 Contents

01/ 患者信息及样本信息

02/ 本次检测概览

- 奕安丰基因检测简介
- 小结
- 用药相关基因变异及其临床意义
- 其他非用药相关体细胞变异
- BIM 基因多态性检测
- 微卫星不稳定性 (MSI) 检测
- 基因拷贝数结果
- 融合基因结果
- 多靶点药物治疗方案
- 化疗药物相关基因检测结果
- 检测质控

03/ 附录

- 检测内容
- 基因列表
- 检测方法与技术局限声明
- FDA/NMPA 靶向药物汇总
- 部分基因简介
- 主要药物简介
- 参考文献

基因检测报告单

姓名：辜瑜玲	年龄：36	性别：女	样本编号：YJ30914021P
样本类型：胸水	送检医生：	接收日期：2023-09-14	报告日期：2023-09-19
临床诊断：右肺腺癌		检测技术：NGS	备注：
项目名称：奕安丰基因检测			

本次检测概览

奕安丰基因检测简介

本产品包含 73 个与肺癌发生、发展相关的基因，其中涵盖 NCCN 指南中的 BRAF、ALK、RET、ROS1、MET、EGFR、KRAS、ERBB2 等与靶向治疗以及耐药关联的重要基因，以及 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、POLE 等与 PD-1/PD-L1 免疫治疗相关基因，同时，还涵盖与化疗药物毒副作用、疗效相关基因。在采用二代测序技术对这些基因进行深度测序后，根据检出的基因状态，为患者的个性化临床治疗方案制定提供可靠的参考依据。

小结

体细胞变异	4
拷贝数变异	1
融合变异	未检出
BIM 基因 2 号内含子多态性	杂合缺失
微卫星不稳定状态 (MSI)	微卫星稳定 (MSS)
化疗药物	详情见化疗位点及相关药物反应结果

用药相关基因变异及其临床意义

变异	提示敏感	提示耐药	潜在获益的药物
EGFR 19 号外显子 缺失突变 c.2240_2254del p.L747_T751del 丰度 = 8.49%	厄洛替尼 厄洛替尼+雷莫西尤单抗 厄洛替尼+贝伐珠单抗 吉非替尼 阿法替尼 埃克替尼 奥希替尼 达可替尼 伏美替尼 阿美替尼 Patritumab Deruxtecan	无	Zorifertinib(AZD3759) Lazertinib Avitinib Rezivertinib
EGFR 20 号外显子 错义突变 c.2369C>T p.T790M 丰度 = 10.53%	奥希替尼 阿美替尼 伏美替尼 贝福替尼	厄洛替尼 吉非替尼 阿法替尼 埃克替尼 达可替尼	Lazertinib Rezivertinib Avitinib
EGFR 拷贝数变异 CNV=3.19	无	无	耐昔妥珠单抗+顺铂+吉西他滨 西妥昔单抗 BCA101 厄洛替尼 依维莫司+奈拉替尼

注:

- EGFR 基因包含但不限于 exon19del, L858R, T790M, exon20ins, G719X, E709K, S768I, L861Q, L792H, G796R, C797S 等突变以及拷贝数扩增。
- ALK 基因包含但不限于断点位于 ALK 基因 19 号内含子和 20 号外显子的 ALK 基因融合 (EML4-ALK, KIF5B-ALK 等), L1196M, L1198F, C1156Y, F1174L, G1202R, S1206Y, G1269A, I1171T, 1151Tins 等突变以及拷贝数扩增。
- ERBB2 基因包含但不限于 exon20ins, G309A/E, S310Y/F, C311R, E321G, C334S, V659E, L755S, D769H/Y, G776L, V777L, V842I, R678Q 等突变以及拷贝数扩增。
- BRAF 基因包含但不限于 V600E, G469A/V, G442S, G464V, Y472C, N581S, D594G, L597V/S, K601E 等突变。
- MET 基因包含但不限于会引起 MET 基因 14 号外显子跳跃突变的碱基替换、插入、缺失等类型以及拷贝数扩增。
- ROS1 融合包含但不限于断点位于 ROS1 基因 31、33、34、35 号内含子的 ROS1 基因融合 (CD74-ROS1, SLC34A2-ROS1, EZR-ROS1 等), 以及 G2032R, L2026M, L2155S 等突变。
- KRAS 基因包含但不限于 G12, G13, Q61 等突变以及拷贝数扩增。
- RET 基因包含但不限于断点位于 RET 基因 10、11 号内含子的 RET 基因融合 (KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET 等)。
- 提示敏感的药物来源于 NMPA/FDA 批准或肿瘤临床指南, 及临床专家达成共识的较大规模临床研究结果。
- 提示耐药的药物来源于该肿瘤类型相关文献或临床试验报道。
- 潜在获益的药物来源于该肿瘤类型相关文献或临床试验报道以及在其他肿瘤类型中已获批的药物或多靶点药物 (多靶点药物仅供阴性报告参考)。

其他非用药相关体细胞变异

基因	外显子	变异类型	变异结果	丰度
TP53	8	错义突变	c.857A>G(p.E286G)	7.05%
SETD2	3	错义突变	c.1337A>G(p.Y446C)	50.17%

注:

1. 突变类型: 错义突变 (missense)、同义突变 (synonymous mutation)、非移码插入突变 (insertion)、非移码缺失突变 (deletion)、移码突变 (frameshift)、剪切突变 (splice_variant)、起始密码子丢失 (start_lost)、无义突变 (nonsense) 等。
2. 体细胞突变又叫获得性突变, 是在生长发育过程中或者环境因素影响下后天获得的突变, 通常身上只有部分细胞带有突变, 如癌症组织会出现致病性的突变。此外同义突变因氨基酸不发生改变故未列出。

BCL2L11 (BIM) 基因 2 号内含子多态性

基因	变异类型	变异结果	基因型
BCL2L11(BIM)	缺失突变	c.394+1479_394+4381del	杂合
临床意义	BIM 又名 BCL2L11, 为 BCL-2 蛋白家族成员, 是活性最强的促凋亡蛋白之一。有数据统计表明约 13% 的亚洲人存在 BIM 基因的 2 号内含子 (c.394+1479_394+4381) 多态性缺失 (杂合或纯合缺失)。导致这一人群表达的是缺乏促凋亡活性的 BIM 亚型 (BH3 缺失), 从而引起对 EGFR TKI 靶向药的原发性耐药或削弱靶向药的临床疗效。		

微卫星不稳定性 (MSI) 检测

本次检测结果	微卫星稳定 (MSS)
---------------	--------------------

注:

1. 微卫星不稳定 (MSI-H) 的患者, 可能对 PD-1/PD-L1 等相关免疫疗法敏感。
2. FDA 已经批准 PD-1 抗体 Keytruda 用于 MSI-H 或者 dMMR 类型的多种实体瘤。
3. PD-1/PD-L1 抑制剂药物主要有: 可瑞达 (Pembrolizumab), 欧狄沃 (Nivolumab), 泰圣奇 (Atezolizumab), 达伯舒 (Sintilimab), 百泽安 (Tislelizumab), 艾瑞卡 (Camrelizumab), Imfinzi (Durvalumab), Bavencio (Avelumab) 等。

基因拷贝数结果

基因	染色体位置	拷贝数变异
EGFR	chr7	CNV=3.19
BRAF	chr7	正常
CCND1	chr11	正常
CDK4	chr12	正常
CDK6	chr7	正常

CDKN2A	chr9	正常
ERBB2	chr17	正常
FGF19	chr11	正常
FGF3	chr11	正常
FGF4	chr11	正常
FGFR1	chr8	正常
FGFR2	chr10	正常
FGFR3	chr4	正常
KRAS	chr12	正常
MDM2	chr12	正常
MET	chr7	正常
MYC	chr8	正常
NTRK1	chr1	正常
PIK3CA	chr3	正常
PTEN	chr10	正常

注：本报告包含以上重要基因的拷贝数变异，但不仅限于以上基因。

融合基因结果

检测基因	检测结果	丰度
ALK	未检出	
ROS1	未检出	
RET	未检出	
NTRK3	未检出	
NTRK2	未检出	
NTRK1	未检出	
FGFR3	未检出	
FGFR2	未检出	
FGFR1	未检出	

注：本报告包含以上重要基因的融合变异，但不仅限于以上基因。

多靶点药物治疗方案

癌种	NMPA/FDA/指南推荐药物	治疗方案选择	药物机制	使用范围
小细胞肺癌	安罗替尼(2A类)	三线治疗	VEGFR, PDGFR, FGFR, c-Kit	既往至少接受过2种化疗方案治疗后进展/复发的小细胞肺癌患者的治疗
非小细胞肺癌	安罗替尼	后续治疗	VEGFR, PDGFR, FGFR, c-Kit	既往至少接受过2种系统化疗后出现进展/复发局部晚期/转移性 NSCLC IV期无驱动基因、非鳞癌 NSCLC 的三线治疗(1类)
	尼达尼布 + 多西他赛	后续治疗	PDGFR, VEGFR, FGFR, FLT3	特发性肺纤维化; 联合多西他赛治疗一线化疗之后的局部晚期的、转移性的或局部复发的非小细胞肺癌腺癌的成人患者
	贝伐珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇 + 阿替利珠单抗(1类推荐)	一线治疗, 其他推荐方案	抗血管生成+化疗+免疫	晚期/转移性非鳞 NSCLC, PD-L1 ≥ 1%, EGFR 和 ALK 阴性/未知, 使用帕博利珠单抗/阿特珠单抗无禁忌, PS0-2
	贝伐珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇(1类推荐)	初始全身治疗, 某些情况的方案	抗血管生成+化疗	晚期/转移性非鳞 NSCLC 全身治疗, PS0-1
	贝伐珠单抗 + 卡铂/顺铂 + 培美曲塞	初始全身治疗, 某些情况的方案	抗血管生成+化疗	晚期/转移性非鳞 NSCLC 全身治疗, PS0-1
	贝伐珠单抗 + 培美曲塞	继续维持治疗	抗血管生成+化疗	晚期/转移性非鳞 NSCLC, 全身治疗后疾病缓解/稳定, PS0-2
	贝伐珠单抗 + 阿替利珠单抗(1类推荐)	继续维持治疗	抗血管生成+免疫	1、晚期/转移性非鳞 NSCLC, PD-L1 ≥ 1%, EGFR 和 ALK 阴性/未知, 使用帕博利珠单抗/阿特珠单抗无禁忌, PS0-2; 2、晚期/转移性非鳞 NSCLC, 全身治疗后疾病缓解/稳定, PS0-2
	贝伐珠单抗(1类)	继续维持治疗	抗血管生成	晚期/转移性非鳞 NSCLC, 全身治疗后疾病缓解/稳定, PS0-2
	雷莫西尤单抗 + 多西他赛	其他推荐方案	抗血管生成+化疗	晚期/转移性鳞状/非鳞 NSCLC, 全身治疗后进展, PS0-2

注:

1. 此处内容为 FDA/NMPA 获批, 或指南推荐的肺癌药物治疗方案。
2. 该处呈现的治疗方案, 旨在为患者的临床治疗提供更多参考信息, 但并非该患者的个体化治疗方案。
3. 治疗方案的选择, 请结合患者临床情况参照“使用范围”信息, 并遵从临床医师的指导。

化疗药物相关基因检测结果

化疗药物	检测基因	检测位点	检测结果	用药提示	证据等级
铂类	XPC	rs2228001	GT	毒副作用风险较高	Level 2A
紫杉醇类/长春碱类	TP53	rs1042522	CC	药物疗效好, 毒副作用风险低	Level 2B

伊立替康	UGT1A1	rs8175347	(TA)6/(TA)6	毒副作用风险低	Level 1A
		rs55886062	AA	毒副作用风险低	Level 1A
5-氟尿嘧啶	DPYD	rs67376798	TT	毒副作用风险低	Level 1A
		rs3918290	CC	毒副作用风险低	Level 1A
卡铂+培美曲塞	MTHFR	rs1801133	AG	药物疗效较差	Level 3

注:

1. 所有检测基因均采用 NCBI-Gene 里的官方命名。
2. 检测位点均以 rs 号为准: NCBI 里对所有提交的 SNP 进行分类考证后, 均会注册一个 rs 号, 也称作参考 SNP。
3. 证据等级的划分: 依据 PharmGKB 网站 <http://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>

Level 1A: 注释基于被医学会认可的指南或经某些重大卫生系统的认可;

Level 1B: 注释基于多项有统计显著的研究;

Level 2A: 注释基于多项重复研究, 故药效关系很有可能是有意义的;

Level 2B: 注释基于多项重复研究, 但某些研究可能无统计显著性或样本数量少;

Level 3: 注释仅基于 1 项有显著差异的研究 (未重复) 或多项研究但缺乏明显药效关联性。

检测质控

质控项目	质控结果	质控标准
样本质量	合格	>30 ng
预文库	合格	>500 ng
靶向捕获	合格	>10 ng
测序质量	0.961	>0.8
测序深度	11159.73	组织样本 \geq 500X; ctDNA \geq 5000X

注:

1. 检测平台: illumina Novaseq/MGI T7/MGI 2000/FASTA Seq300
2. 检测方法: 探针杂交捕获二代测序 (NGS)
3. 参考基因组: GRCh37/hg19
4. 样本质量以样本 DNA 总量为依据, 血浆样本要求大于 30ng, 组织样本要求 DNA 含量大于 200ng, 预文库总量要求大于 500ng, 靶向捕获要求最后文库产出大于 10ng, 测序质量要求 Q30 大于 80% (0.8)。
5. 测序深度要求组织平均深度大于 500X, ctDNA 深度大于 5000X。各项指标分为不合格, 警戒, 合格三个等级, 当质量为不合格或警戒时会一定程度影响最终的检测结果。

主检人:



复核人:



日期:

检测报告仅供临床医师参考, 临床医师应综合考虑检测内容的适用信息, 并结合受检者的实际情况及其他检测结果 (组织病理学、影像学) 制定综合全面的治疗方案。

附录

检测内容

奕安丰包含 73 个与肺癌发生相关的基因，其中包含 NCCN 指南中的 BRAF、ALK、RET、ROS1、MET、EGFR、KRAS、ERBB2 等重要基因，以及 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、POLE 等与 PD-1/PD-L1 治疗相关基因（详见检测基因列表）。我们采用二代测序技术对这些基因进行深度测序（组织样本 500X，游离 DNA 样本 5000X），以明确患者样本中的基因变异/多态性等状态，变异类型包括 SNV/InDel/Fusion/CNV。

基因列表

AKT1	CDK6	FBXW7	MAP3K1	NTRK2	ROS1
ALK	CDKN2A	FGF19	MDM2	NTRK3	SDC4
ARID1A	CDKN2B	FGF3	MDM4	PBRM1	SETD2
ARID2	CREBBP	FGF4	MED12	PDCD1	SLC34A2
BAP1	MYC	FGFR1	MET	PDGFRA	SMAD4
BCL2L11 内含子	CTNNB1	FGFR2	MLH1	PIK3CA	SMARCA4
BRAF	DDR2	FGFR3	MSH2	PMS2	SOX2
CBL	DPYD	JAK1	MSH6	POLE	STK11
CCND1	EGFR	JAK2	NFE2L2	PTEN	TP53
CD274	EPCAM	KEAP1	NRAS	RB1	UGT1A1
CD74	ERBB2	KRAS	NTRK1	RET	XPC
CDK4	EZR	MAP2K1	MTHFR	APC	ATM
MTOR					

检测方法与技术局限声明

1. 本检测中点突变与扩增相关基因覆盖了基因全部编码外显子区域，融合基因主要覆盖了常见断裂位点内含子区域，放疗位点则为 SNP 位点。但由于基因组重复片段与高 GC 区域，导致探针并不能保证 100%（通常大于 98%）覆盖目标区域，存在一定区域探针难以覆盖导致少量罕见位点无法检出。
2. 本检测是临床诊断与用药决策的有效补充，并不能代替临床其他检测，具体治疗还需医生根据患者其他检测结果与患者病情进展情况做出方案。
3. 本检测的基因相关解读，主要依据 FDA/NMPA 批准的靶向药物、CSCO、ASCO、NCCN、ESMO 等相关指南，以及相关临床试验与相关临床案例等文献。随着新靶点药物的批准、指南的更新、临床研究的进展，报告内容和相关解读会随相关内容的更新而变化。
4. 基因点突变、融合基因、拷贝数变异的检出率与肿瘤细胞的含量密切相关，根据 CSCO 肿瘤诊断指南适合于 NGS 检测的组织标本中肿瘤细胞含量建议应达到 20% 以上。如果肿瘤细胞占比较低，存在一定未检出的风险，另外 ctDNA 血

液样本作为无法取得组织样本的必要补充，建议采血至少 10ml，保证充足的游离 DNA 用于 NGS 检测，如检测结果为阴性，后续如有组织样本，建议进行再次检测。

FDA / NMPA 靶向药物汇总

药物名称	检测基因	检测位点
阿法替尼	<i>EGFR</i>	Exon 19 delins p.L858R、L861Q、p.G719X、p.S768I、p.T790M Exon20 ins 等
埃克替尼		
厄洛替尼		
吉非替尼		
达克替尼		
奥希替尼		
阿美替尼		
伏美替尼		
Amivantamab		
莫博赛替尼		
厄洛替尼+雷莫西尤单抗		
厄洛替尼+贝伐珠单抗		
布格替尼	<i>ALK</i>	融合（常见的融合伴侣为 EML4），G1202R，T1151M 等
塞瑞替尼		
克唑替尼		
恩沙替尼		
洛拉替尼		
克唑替尼	<i>ROS1</i>	融合（常见的融合伴侣包括：CD74、SLC34A2、CCDC6 和 FIG 等）
恩曲替尼		
塞瑞替尼		
达拉菲尼+曲美替尼	<i>BRAF</i>	V600X
维莫非尼		
达拉菲尼		
拉罗替尼	<i>NTRK</i>	融合
恩曲替尼		
克唑替尼	<i>MET</i>	MET 扩增、METexon14 跳跃突变

卡马替尼	RET	RET 重排或突变
特泊替尼		
赛沃替尼		
卡博替尼		
凡德他尼		
塞普替尼		
普拉替尼		
恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)	ERBB2	ERBB2 突变
德曲妥珠单抗		

部分基因简介

检测基因	描述
EGFR	EGFR (表皮生长因子受体) 编码一种跨膜受体, 是 ErbB 受体家族的成员。EGFR 介导的信号传导的激活最终导致细胞增殖, 迁移和分化 (PMID: 18045542)。PIONEER 研究显示, 中国肺腺癌患者 EGFR 突变率~50%。EGFR 热点突变集中于激酶结构域 18~21 号外显子。携带 EGFR 敏感突变 (最常见为 19del、L858R) 的 NSCLC 对第一代 EGFR-TKI 如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼, 以及第二代 Pan-HER 抑制剂如阿法替尼、达可替尼敏感。对第一/二代 TKI 获得性耐药的 EGFR 敏感突变患者, 约有 50% 耐药机制为获得性 T790M 突变, 该类患者对第三代 TKI 如奥希替尼敏感。另外, 携带 EGFR20 号外显子插入突变的 NSCLC 可能对现有 EGFR-TKI 都不敏感。携带 EGFR 扩增的肺鳞癌可能对抗-EGFR 抗体联合化疗比单纯化疗更加敏感。
ALK	ALK 编码一种受体酪氨酸激酶, 属于胰岛素受体家族 (PMID: 24060861)。配体与 ALK 结合导致下游信号通路激活, 包括 JAK-STAT、RAS-MAPK、PI3K-mTOR 和 JUN 信号通路 (PMID: 24060861, 24715763)。3-5% 的非小细胞肺癌 (NSCLC) 中存在 EML4-ALK 融合蛋白 (PMID: 25079552)。最常见的融合伴侣是 EML4, 其他融合伴侣包括 KIF13A、KLC1 等, 携带 ALK 重排 (融合) 的 NSCLC 对 ALK 抑制剂敏感。携带某些 ALK 激酶区获得性突变 (如 L1196M、G1269A、G1202R、T1151dup、L1152R、C1156Y、F1174L 等) 或拷贝数扩增的 NSCLC 可能对一代 ALK 抑制剂克唑替尼耐药, 但可能对新一代 ALK 抑制剂敏感。
MET	MET 编码一种普遍表达的细胞表面受体, 可与细胞外 HGF 结合, 从而导致一些下游细胞内途径的激活。MET 14 号外显子跳读突变 (exon 14 skipping mutation) 或 MET 扩增是非小细胞肺癌 (NSCLC) 的已知驱动基因变异。在晚期初治 NSCLC 中, MET ex14 跳读占比约 1~3% (中国患者数据~1%, 西方数据~3%), MET 扩增占比约 1~2%。而在一代 EGFR-TKI 耐药后的 EGFR 突变型 NSCLC 患者中, MET 扩增占比高达 5~20%; 三代 EGFR-TKI 耐药后, MET 扩增发生率可能更高。MET 扩增是 EGFR-TKI 的重要耐药机制, 对于此类耐药患者可考虑采取 MET 抑制剂与 EGFR 抑制剂联合治疗策略。携带 MET ex14 跳读或高水平扩增的晚期 NSCLC 患者对克唑替尼敏感。但是存

在 MET 激酶区获得性耐药突变 (如 D1228V、Y1230C) 可导致 I 型 MET 抑制剂 (克唑替尼、沃利替尼) 耐药, 此时可考虑换用 II 型 MET 抑制剂如卡博替尼进行治疗[PMID: 27694386, 28396313]。

ROS1

ROS1 基因编码具有细胞内酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白(PMID:18778756)。ROS1 是酪氨酸激酶胰岛素受体基因七个亚家族的成员(PMID:27256160),该蛋白质在人体中的正常生理作用和配体目前未知(PMID:23814043)。尽管 ROS1 重排首次在人胶质母细胞瘤细胞系(PMID:2827175)中发现,但人脑胶质瘤中缺乏 ROS1 重排(PMID:24999209)。携带 ROS1 重排 (融合) 的 NSCLC 对 ROS1 抑制剂如克唑替尼敏感。携带 ROS1 G2032R 等激酶区获得性突变的 NSCLC 可能对克唑替尼耐药。

BRAF

BRAF 编码一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 在调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联(PMID: 15520807)中起关键作用, 在生理条件下调节参与细胞功能的基因表达, 包括增殖(PMID: 24202393)。BRAF 的基因突变在很大比例的黑素瘤、甲状腺癌和组织细胞肿瘤以及一小部分肺癌和大肠癌中都存在。FDA 批准, 包括 vemurafenib 和 dabrafenib 在内 BRAF 抑制剂用于晚期或不可切除的黑色素的瘤的治疗。携带 BRAF V600E 突变的 NSCLC 对 BRAF 抑制剂达拉非尼联合 MEK 抑制剂曲美替尼敏感。但携带 BRAF G466V、G469A、Y472C 等非 V600E 突变的 NSCLC 可能对当前选择性 BRAF 抑制剂不敏感。

KRAS

KRAS 是小型 GTP 酶 RAS 家族的成员,该家族催化 GTP 水解为 GDP。KRAS 突变主要发生在三个主要热点 G12,G13 和 Q61 上,前两个发生在 GTP-ase 结构域,后者为干扰 NF1 结合和调节 KRAS 的能力(PMID: 22589270, 21993244, 24651010)。其他突变如 A146T 和 L19F 也已被发现,在较低频率下也可处于活化状态(PMID:20147967, 20432530, 20570890)。携带 KRAS 突变 (如 G12X, G13X, Q61X) 的 NSCLC 可能对 EGFR-TKI 等当前靶向治疗药物耐药。

RET

RET 编码一种受体酪氨酸激酶,RET 可以通过点突变或基因重排与多种易位配体融合,产生组成型活性胞质癌蛋白(PMID:24561444)。非小细胞肺癌 (NSCLC) 中~1%的患者携带 RET 重排/融合,且几乎全部为肺腺癌,为明确的驱动基因变异。在非小细胞肺癌中, KIF5B 是最常见的 RET 融合伴侣,第二个常见的融合伴侣是 CCDC6, 其他融合伴侣包括 NCOA4, EPHA5 和 PICALM 等[PMID: 29114471]。携带 RET 重排 (融合) 的 NSCLC 对高选择性 RET 抑制剂 selpercatinib (LOXO-292) 和 pralsetinib (普拉替尼, BLU-667) 等治疗敏感。

ERBB2

ERBB2(也叫 HER2)编码一种跨膜受体, 属于 ERBB 家族的酪氨酸激酶。ERBB2 介导的信号激活最终导致细胞增殖、迁移和分化(PMID: 18045542)。在 NSCLC 中, HER2 扩增是 EGFR 突变患者 TKI 治疗的已知耐药机制之一。临床前和临床研究表明, 许多这些突变对 FDA 批准的 ERBB 靶向治疗具有转化和敏感性,包括曲妥珠单抗、T-DM1、阿帕替尼和帕妥珠单抗 (PMID:24799465)。携带 ERBB2 活化突变 (如 20 号外显子插入突变 p.A775_G776insYVMA, p.G778_P780dup, p.G778-779 insCPG, p.G776_V777 > VCV 等) 的 NSCLC 对抗 ERBB2 治疗 T-DM1 敏感。另外, 携带 ERBB2 扩增的 NSCLC 可能对抗 ERBB2 治疗敏感。

NTRK1

NTRK1 (神经营养性受体酪氨酸激酶 1) 蛋白是一种酪氨酸激酶受体, NTRK1 融合存在于多种肿瘤中, 虽然在常见肿瘤肺癌、结直肠癌中的发病率低于 5%, 而在罕见的肿瘤类型如婴儿纤维肉瘤 (infantile fibrosarcoma)、细胞型和混合型先天性中胚层肾病 (Cellular and mixed congenital mesoblastic nephromad)、分泌型乳腺癌 (secretory breast cancer, SBC)、涎腺腺样分泌

癌 (mammaryanalogue secretory carcinoma, MASC) 中基因融合频率较高。《N Engl J Med》公布针对 17 种不同的肿瘤检出 NTRK 融合基因融合伙伴的情况,在 25 例 NTRK1 中,融合伙伴 LMNA 占 28.00% (7/25) , TPM3 占 36.00% (9/25) , IRF2BP2 占 8.00% (2/25) , CTSC 占 8.00% (2/25) , 其余融合伙伴 TPR, PDE4DIP, SQSTM1, TRIM63, PPL 各占 4.00% (1/25) 。携带 NTRK1 融合的肿瘤可能对克唑替尼或一代 TRK 抑制剂如恩曲替尼 (Entrectinib) 和拉罗替尼 (Larotrectinib) 敏感。而 NTRK1 突变 G595R 可导致 entrectinib、larotrectinib 的获得性耐药,但对第二代 TRK 抑制剂 LOXO-195 可能敏感。

NTRK2

NTRK2 (神经营养性受体酪氨酸激酶 2) 蛋白是一种酪氨酸激酶受体, NTRK2 融合存在于多种肿瘤中,虽然在常见肿瘤肺癌、结直肠癌中的发病率低于 5%,而在罕见的肿瘤类型如婴儿纤维肉瘤 (infantile fibrosarcoma)、细胞型和混合型先天性中胚层肾病 (Cellularand mixed congenital mesoblastic nephromad)、分泌型乳腺癌 (secretorybreast cancer, SBC)、涎腺乳腺样分泌癌 (mammaryanalogue secretory carcinoma, MASC) 中基因融合频率较高。《N Engl J Med》公布针对 17 种不同的肿瘤检出 NTRK 融合基因融合伙伴的情况,仅一例存在 NTRK2 融合,其融合伙伴为 STRN,相较于 NTRK1 和 NTRK3, NTRK2 融合频率较低。携带 NTRK2 融合的肿瘤可能对克唑替尼或一代 TRK 抑制剂如恩曲替尼 (Entrectinib) 和拉罗替尼 (Larotrectinib) 敏感。

NTRK3

NTRK3 (神经营养性受体酪氨酸激酶 3) 蛋白是一种酪氨酸激酶受体, NTRK3 融合存在于多种肿瘤中,虽然在常见肿瘤肺癌、结直肠癌中的发病率低于 5%,而在罕见的肿瘤类型如婴儿纤维肉瘤 (infantile fibrosarcoma)、细胞型和混合型先天性中胚层肾病 (Cellularand mixed congenital mesoblastic nephromad)、分泌型乳腺癌 (secretorybreast cancer, SBC)、涎腺乳腺样分泌癌 (mammaryanalogue secretory carcinoma, MASC) 中基因融合频率较高。《N Engl J Med》公布针对 17 种不同的肿瘤检出 NTRK 融合基因融合伙伴的情况,29 例为 NTRK3,融合伙伴 ETV6 占 96.55% (28/29) , TPM4 占 3.45% (1/29) 。携带 NTRK3 融合的肿瘤可能对克唑替尼或一代 TRK 抑制剂如恩曲替尼 (Entrectinib) 和拉罗替尼 (Larotrectinib) 敏感。

TP53

TP53 是一个抑癌基因,位于 17 号染色体,由 11 个外显子组成,TP53 基因编码的 P53 蛋白是细胞生长、增殖和损伤修复的重要调节因子。细胞的 DNA 受损时,P53 蛋白阻止细胞停止于 G1/S 期,把损伤修复,如不能修复则促进细胞凋亡。TP53 基因可以在多个肿瘤类型里发生,TCGA 中 12 个肿瘤类型共计 3281 例肿瘤的检测中发现 TP53 的平均突变频率约为 42%。TP53 基因在约 90%的小细胞肺癌 (SCLC) 和约 50%的非小细胞肺癌 (NSCLC) 中发生改变。大部分 (70%-80%) 突变是错义突变,绝大多数影响了 DNA 结合结构域 (5-8 号外显子),偶见纯合型缺失。肺癌中 TP53 突变与吸烟有关,与非吸烟的肺癌患者相比,常在吸烟的肺癌患者中发现由烟草致癌物质导致的 G-T 的颠换。目前,美国 FDA 没有批准任何针对 TP53 的靶向药物,针对 TP53 突变的基因疗法、靶向肿瘤疫苗和抗癌药物正处于临床试验早期,这些药物包含 APR-246 (PRIMA-1 MET)、MK-1775、ALT-801、Kevetrin。有研究报道 KRAS 和 TP53 都突变的患者,使用 PD-1 抗体的有效率高达 33.3%。

MSH6

MSH6 是一种肿瘤抑制因子,参与 DNA 错配修复。MSH6 的选择性突变与 Lynch 综合征有关,并可能通过肿瘤中的微卫星不稳定性导致基因组不稳定。MSH6 (mutS 同源 6) 基因编码 DNA 错配修复蛋白 MSH6。MSH6 可与 MSH2 同源二聚化形成 MutS-alpha。该复合物识别单碱基对错配

和二核苷酸插入-缺失环,启动错配修复(MMR)过程(PMID: 8816473)。MSH6和其他MMR基因与遗传性非息肉性结肠癌相关(HNPCC),也称为Lynch综合征(PMID: 428275, 1648437)。胚系和体细胞功能缺失突变或表观遗传沉默会导致突变率增加,从而驱动癌变以及微卫星不稳定性(MSI)。MSH6突变在结肠癌中最常见,已在许多其他癌症中发现MSH6突变,包括子宫内膜癌和子宫肿瘤(PMID: 19078925,16106253)。FDA批准了pembrolizumab(PD-1抑制剂)用于所有错配修复缺陷和微卫星不稳定(MSI-H)肿瘤,与特定的肿瘤病因无关。

主要药物简介

化学名/商品名	适应症
厄洛替尼 (Erlotinib) 特罗凯 (Tarceva)	<p>治疗表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R) 替换突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。既往治疗为在接受化疗进展后接受过一线治疗、维持或二三线治疗。</p> <p>与吉西他滨 (gemcitabine) 联用治疗局部晚期、不能切除的转移性胰腺癌患者的一线治疗。</p>
埃克替尼 (Icotinib) 凯美纳 (Conmana)	<p>本品单药适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性非小细胞肺癌 (NSCLC), 既往化疗主要是指以铂类为基础的联合化疗。该适应症主要基于一项随机、对照、双盲研究中显示出盐酸埃克替尼 (以下简称埃克替尼) 对于这类患者无进展生存期的疗效不劣于吉非替尼, 进一步的总生存数据尚在收集。</p> <p>该研究中获得表皮生长因子受体 (EGFR) 突变检测结果的亚组人群初步分析结果显示, EGFR 突变型患者疗效优于野生型患者, 但对于 EGFR 突变型或野生型亚组人群的作用差别尚需进一步大样本研究证实。</p> <p>对于不同病理类型的亚组人群分析结果初步提示, 非鳞癌患者疗效优于鳞癌患者。同样, 对于鳞癌和非鳞癌亚组人群的作用差别尚需进一步大样本研究证实。建议医生结合同类药物相关研究结果及患者自身状况综合考虑适宜的治疗选择。</p>
阿法替尼 (Afatinib) 吉泰瑞 (Gilotrif)	<p>一线治疗表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R) 替代突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。治疗接受铂类化疗后发生转移鳞状 NSCLC 患者。</p>
奥希替尼 (Osimertinib) 泰瑞沙 (Tagrisso)	<p>用于治疗表皮生长因子受体 (EGFR) T790M 突变阳性的转移非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者, 其已发生疾病进展或既往接受过 EGFR TKI 治疗。</p> <p>奥希替尼获得国家药监局批准, 用于 EGFR 基因突变阳性晚期非小细胞肺癌的一线治疗。</p>
克唑替尼 (Crizotinib) 赛可瑞 (XALKORI)	<p>克唑替尼 (Crizotinib) 是一种口服生物可用的, 具有选择性的 ATP 竞争性双 ALK 和 c-Met 抑制剂。在细胞的实验中, 克唑替尼抑制 NPM-ALK 的酪氨酸</p>

磷酸化和 c-Met 的酪氨酸磷酸化。克唑替尼也是 ROS 原癌基因 1 (ROS1) 抑制剂, 具有有效的肿瘤生长抑制作用。FDA 批准: 1.用于治疗通过 FDA 批准的检测方法诊断为 ALK 阳性的局部晚期或转移的非小细胞肺癌 (NSCLC) ; 2.用于治疗晚期 ROS1 阳性非小细胞肺癌的患者。NPMA 批准: 1.间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。2.ROS1 阳性的晚期 NSCLC 患者的治疗。

吉非替尼 (Gefitinib)
易瑞沙 (Iressa)

吉非替尼 (Gefitinib) 是首个表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂, 后者在各种癌症中高表达或者突变, 造成下游信号通路异常激活, 该药能与 EGFR 的 ATP 位点结合, 从而抑制其活性。FDA 批准用于携带 EGFR 第 19 外显子缺失突变或第 21 外显子 (L858R) 突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗 (使用限制: 吉非替尼 (IRESSA) 的安全性和有效性在携带除 EGFR 第 19 外显子缺失突变或第 21 外显子 (L858R) 突变外其他 EGFR 突变的患者中未验证)。NMPA 批准用于 EGFR 敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗, 可试用于治疗既往接受过至少一次化学治疗失败的局部晚期或转移性 NSCLC。

达克替尼 (Dacomitinib)
多泽润 (Vizimpro)

达克替尼 (Dacomitinib) 是表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂, 后者在各种癌症中高表达或者突变, 造成下游信号通路异常激活。FDA 批准用于携带 EGFR 19 号外显子缺失或 EGFR 21 号外显子 L858R 突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗。NMPA 批准用于表皮生长因子受体 (EGFR) 19 号外显子缺失突变或 21 号外显子 L858R 置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗。

阿美替尼 (Almonertinib)
阿美乐

阿美替尼 (Almonertinib) 是国内首个, 也是全球第二个肺癌第三代 EGFR 靶向药, 获国家药监局批准上市, 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成人患者。

阿来替尼 (Alectinib)
安圣莎 (Alecensa)

阿来替尼 (Alectinib) 是 ALK 抑制剂, 抑制 ALK 融合导致的异常激活, 可抑制肿瘤细胞增殖。FDA 批准用于治疗间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。

布格替尼 (Brigatinib)
安伯瑞 (Alunbrig)

布格替尼 (Brigatinib) 是一种酪氨酸激酶抑制剂, 可以抑制 ALK 融合导致的异常激活, 可抑制肿瘤细胞增殖。FDA 批准用于克唑替尼治疗进展或不耐受的 ALK 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。

塞瑞替尼 (Ceritinib)
赞可达 (Zykadia)

塞瑞替尼 (Ceritinib) 是 ALK 抑制剂, 可以抑制 ALK 融合导致的异常激活, 可抑制肿瘤细胞增殖。FDA 批准用于间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性的转移性非小细胞肺癌患者。NMPA 批准用于此前接受过克唑替尼治疗后进展的或者对克唑替尼不耐受的间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。

洛拉替尼 (Lorlatinib)
博瑞纳 (Lorbrena)

洛拉替尼 (Lorlatinib) 是一种第三代 ALK 抑制剂, 属于 ALK/ROS1 双靶点抑制剂。洛拉替尼可有效对抗各类 ALK 继发的耐药基因突变, 并且有较强的中枢神经系统渗透性, 保持脑组织中较高的血药浓度。FDA 批准用于治疗 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。这些患者在克唑替尼和至少一种其它 ALK 抑制剂治疗后疾病进展, 或者接受阿来替尼或塞瑞替尼作为第一种 ALK 抑制剂疗法后疾病进展。

恩曲替尼 (Entrectinib)
Rozlytrek

恩曲替尼 (Entrectinib) 是一种新型、可口服的、具有中枢神经系统活性的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 靶向治疗携带 NTRK1/2/3、ROS1 和 ALK 基因融合突变的实体肿瘤, 是临床上唯一一种被证明针对原发性和转移性 CNS 疾病具有疗效的 TRK 抑制剂, 并且没有不良的脱靶活性。

FDA 批准: 1. 用于治疗 ROS1 阳性的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者; 2. 用于治疗具有以下特征的 12 岁及以上患有实体瘤的成人和儿童患者: a. 具有神经营养性酪氨酸受体激酶 (NTRK) 基因融合, 没有已知的获得性抗性突变; b. 转移或手术切除可能导致严重的发病率; c. 治疗进展或没有令人满意的替代疗法。

达拉非尼 (Dabrafenib)
泰菲乐 (Tafinlar)

达拉非尼 (Dabrafenib) 是一种激酶抑制剂, 可以抑制野生型以及 V600E/K/D 突变型 BRAF, 其在较高浓度下可抑制 SIK1, NEK11 和 LIMK1。RAS-RAF-MEK-ERK 是调控细胞生长的重要信号通路, BRAF V600 突变导致该通路持续性激活, 该药可以抑制 MEK 激酶的活性, 从而阻断其下游信号通路传导。FDA 批准: 1. 用于治疗 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者; 2. 辅助治疗 BRAF V600E 或 V600K 突变并在完全切除后累及淋巴结的黑色素瘤患者。(使用限制: 达拉非尼不用于治疗 BRAF 野生型黑色素瘤、BRAF 野生型 NSCLC 或 BRAF 野生型 ATC 患者) 3. 联合曲美替尼用于治疗 BRAF V600E 突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) (使用限制: 达拉非尼不用于治疗 BRAF 野生型黑色素瘤、BRAF 野生型 NSCLC 或 BRAF 野生型 ATC 患者)。

曲美替尼 (Trametinib)
迈吉宁 (Mekinist)

曲美替尼 (Trametinib) 是一种 MEK1 和 MEK2 的抑制剂, Ras/Raf/MEK/ERK 信号级联通路的异常与肿瘤密切相关, 如 BRAFV600 的突变导致该通路持续性激活, 该药主要通过对 MEK 蛋白的作用, 影响 MAPK 信号通路, 抑制细胞增殖。FDA 批准用于携带 BRAF V600E/K 突变的不可切除的或者转移的黑色素瘤患者 (使用限制: 曲美替尼不适用于先前 BRAF 抑制剂治疗进展的黑色素瘤患者)。

拉罗替尼 (Larotrectinib)
Vitrakvi

拉罗替尼 (Larotrectinib) 是 NTRK 基因抑制剂, NTRK 基因家族包括 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3, 这些基因如果与其它基因发生融合, 可导致异常激活, 从而引起肿瘤的发生。NTRK 基因融合在多种肿瘤中都有发现, 拉罗替尼则是治疗该类肿瘤的第一选择。FDA 批准用于治疗患有具备以下条件的成人和儿童实体瘤患者: 1. 具有神经营养性受体酪氨酸激酶 (NTRK) 基因融合, 但没有已知的获得性抗性突变; 2. 转移或手术切除可能导致严重的发病率; 3. 没有令人满意的替

代治疗或治疗后进展。

卡马替尼 (Capmatinib)
Tabrecta

卡马替尼 (Capmatinib) 是一种口服的原癌基因 c-Met 抑制剂 (也称为肝细胞生长因子受体 (HGFR)) , 具有潜在的抗肿瘤活性。在研究黑素瘤、胶质肉瘤、实体肿瘤、结直肠癌和肝损伤等方面的临床试验中, Capmatinib 被广泛使用。Capmatinib 选择性地与 c-Met 结合, 从而抑制 c-Met 磷酸化并破坏 c-Met 信号转导途径。这可能会导致肿瘤细胞的细胞死亡, 过度表达 c-met 蛋白或表达符合活性的 c-met 蛋白, c-met 是一种受体酪氨酸激酶在许多肿瘤细胞类型中过度表达或突变, 在肿瘤细胞增殖、生存、入侵、转移和肿瘤血管生成中起着关键作用。

卡博替尼 (Cabozantinib)
Cometriq

卡博替尼 (Cabozantinib) 是一种激酶抑制剂。FDA 批准: 1.用于先前接受索拉非尼治疗的肝癌 (HCC) 患者; 2.用于治疗晚期肾细胞癌 (RCC) 患者; 3.用于进展性、转移性甲状腺髓样癌患者。NCCN 指南建议卡博替尼用于 RET 阳性的 NSCLC 患者。

凡德他尼 (Vandetanib)
Caprelsa

凡德他尼 (Vandetanib) 是一种小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 可同时作用于肿瘤细胞 EGFR、VEGFR 和 RET 酪氨酸激酶, 还可选择性的抑制其他的酪氨酸激酶, 以及丝氨酸/苏氨酸激酶。FDA 批准用于治疗有症状的或进行性的不可切除局部晚期或转移性髓样甲状腺癌患者。只有在仔细考虑了凡德他尼治疗的相关风险后, 才可在无痛的, 无症状或进展缓慢的患者中使用凡德他尼。NCCN 指南建议凡德他尼用于 RET 阳性的 NSCLC 患者。

塞普替尼 (Selpercatinib)
Retevmo

塞普替尼 (Selpercatinib) 是一种选择性 RET 激酶抑制剂, 能够阻断 RET 激酶, 并阻止癌细胞生长。该药物是首个被 FDA 批准专门用于治疗转染重排基因(RET) 融合阳性的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的成年患者, 和需要系统性治疗的携带 RET 突变的晚期或转移性甲状腺髓样癌成人和 12 岁及以上的儿童患者, 以及需要系统性治疗和放射性碘治疗(如适用)难治的 RET 融合阳性的晚期或转移性甲状腺癌成人和 12 岁及以上的儿童患者。

曲妥珠单抗-美坦新偶联物
(Ado-trastuzumab emtansine)
Kadcyla

曲妥珠单抗-美坦新偶联物 (Ado-trastuzumab emtansine) 是一种靶向 HER2 抗体和微管抑制剂结合物。FDA 批准单药用于: 1. 治疗以前曾单独或联合使用曲妥珠单抗和紫杉烷的患有 HER2 阳性转移性乳腺癌的患者。这些患者应接受过转移性疾病的早期治疗或在完成辅助治疗期间或六个月内发生疾病复发; 2. 辅助治疗新辅助紫杉醇和曲妥珠单抗治疗后残留侵袭性疾病的 HER2 阳性早期乳腺癌患者。NCCN 指南中, 对于 HER2 突变的肺癌患者推荐使用曲妥珠单抗-美坦新偶联物。

伏美替尼 (Furmonertinib)
艾弗沙

伏美替尼 (Furmonertinib) 是一种可口服的表皮生长因子受体 (EGFR) T790M 突变体的选择性抑制剂, 具有潜在的抗肿瘤活性。给药后, Furmonertinib 可特异性结合并抑制 EGFR T790M 的酪氨酸激酶活性, 而 EGFR T790M 是一种继

发性耐药突变。Furmonertinib 可抑制 EGFR T790M 介导的信号传导, 导致表达 EGFR T790M 的肿瘤细胞死亡。EGFR 是一种在许多类型的肿瘤细胞中发生突变的受体酪氨酸激酶, 在肿瘤细胞增殖和肿瘤血管形成中起着关键作用。与其他一些 EGFR 抑制剂相比, Furmonertinib 对 T790M 介导的耐药性可能具有治疗优势。

参考文献

临床指南与共识

- 1) NCCN Guideline: Non-Small Cell Lung Cancer (Version: 3.2023)
- 2) NCCN Guideline: Small Cell Lung Cancer (Version: 3.2023)
- 3) Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. PMID: 32853681.
- 4) A Canadian guideline on the use of next-generation sequencing in oncology. *Curr Oncol*. PMID: 31043833.
- 5) Molecular biomarker testing for non-small cell lung cancer: consensus statement of the Korean Cardiopulmonary. Pathology Study Group. PMID: 33966368.
- 6) 中国临床肿瘤学会（CSCO）小细胞肺癌诊疗指南 2023
- 7) 中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂临床应用指南 2022
- 8) 中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023
- 9) 《二代测序技术在 NSCLC 中的临床应用中国专家共识（2020 版）》,中国肺癌杂志 2020 年 9 月第 23 卷第 9 期
- 10) 《二代测序技术在肿瘤精准医学诊断中的应用专家共识（2018）》,中华医学杂志 2018.98(26):2057-2065
- 11) 《肺癌 MRD 的检测和临床应用共识（2021）》
- 12) 《2021 IASLC 共识声明：晚期非小细胞肺癌的液体活检》
- 13) 《中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识（2020 年版）》
- 14) 《非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南（2021 版）》
- 15) 《埃克替尼治疗非小细胞肺癌中国专家共识（2021 年版）》
- 16) Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of HER2-altered non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. PMID: 36444143.

免疫治疗药物说明书与文献

- 1) Druglabel:atezolizumab_Revised:December 14, 2022
- 2) Druglabel:avelumab_Revised:July 20, 2022

- 3) Druglabel:cemiplimab-rwlc_Revised:November 8, 2022
- 4) Druglabel:durvalumab_Revised:November 10, 2022
- 5) Druglabel:dostarlimab-gxly_Revised:April 28, 2022
- 6) Druglabel:ipilimumab_Revised:May 27, 2022
- 7) Druglabel:nivolumab_Revised:July 14, 2022
- 8) Druglabel:pembrolizumab:Revised:January 26, 2023
- 9) Pembrolizumab (Keytruda). Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Hum Vaccin Immunother. PMID:27398650.
- 10) Nivolumab in pretreated non-small cell lung cancer: continuing the immunolution. Transl Lung Cancer Res. PMID:29782565.
- 11) Cemiplimab-rwlc: First Global Approval. Drugs. PMID: 30456447.
- 12) Atezolizumab: A Review in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Target Oncol. PMID: 29785577.