

肿瘤个体化治疗靶标检测方案（2009 及 2012 版）

美国肿瘤研究学会（AACR）前主席 David Sidransky：肿瘤是由遗传变异和表观遗传变异累积所致，虽然我们目前还不太可能改变基因，但是我们可以寻找肿瘤细胞中驱动癌变过程的基因，95%的癌症是由这些癌基因所导致。

临床肿瘤学杂志：随着更多的驱动突变被发现，可以预见各种并存突变将越来越多，并愈加复杂。多通路、多靶标并行检测必将大有作为；美国国家肿瘤研究所基金支持的肺癌突变联盟，正在对 10 种致癌基因进行并行检测，这些基因的改变与某种特定的治疗密切相关。

2012 ASCO 第四十八届美国临床肿瘤学会年会主席 Michael P. Link：现在比任何时候都更需要合作，科学家、临床医生和患者之间的合作，以进一步推进各种靶向疗法的发展和为肿瘤提供最有效的治疗。

肿瘤治疗在经历了局部治疗时代和化疗时代后，正逐步走向强调系统治疗时代。随着肿瘤基因组计划的深入展开，肿瘤患者的个体差异将被全面揭示。同时，大量靶向药物获得批准进入临床应用加快了肿瘤个体化治疗前进的步伐。在肿瘤个体化治疗时代，不仅需要临床肿瘤专家对肿瘤诊治有全面的认识，同时需要专业的生物技术机构对肿瘤进行基因层面的诠释。

靶向药物及分子靶标的发展给肿瘤的诊断及治疗带来革命，靶向药物通过特定靶位发挥治疗作用，决定了任何一种靶向药物只能杀灭部分肿瘤细胞、只对部分患者有效。特异肿瘤分子标记物（靶标）是识别肿瘤患者个体差异的重要依据，实现对这些靶标的检测是实施肿瘤个体化治疗的前提和基础，肺癌基因体细胞检测成为临床常规检查，成为个体化治疗的标准程序。如 EGFR 基因突变检测和 EML4-ALK 融合基因的检测。

随着研究的深入，人们已经意识到检测单一靶标的指导意义存在明显的局限，单一靶标检测能预测具体某个药物的疗效，**实现为药物选择适合的患者**，临床上**也更需要通过靶标检测为患者选择适合的药物**。通过系列的靶标检测能够实现。

肿瘤基因组研究已经证明多种肿瘤中并存多种驱动基因突变。人们逐渐明白肿瘤是由一群具有不同分子特征的肿瘤细胞细胞簇聚集而成，它们有着不同的预后和药物反应性。期望出现一种能消灭患者体内所有不同肿瘤细胞簇的药物是不可能的，但通过扫描肿瘤患者携带的已知靶标，筛选最佳药物组合，消灭变动中的优势肿瘤细胞簇，将肿瘤变成真正意义的慢性病。

目前常用的检测技术扫描肿瘤靶标，面临的问题：1、需要使用的样本量较大；2、增加系统误差；3、检测过程耗时费力费用昂贵，难以实现规模化。

液相芯片技术是被证实并运用的多靶标并行检测平台，可以同步检测同一样本多达一百个靶标。如检测 80 个位点基因突变，液相芯片只需在一个反应管内即可完成所有位点的检测，所用样本量和时间与检测单一靶标相同，尚可减少不同管反应导致的误差，检测结果重复性高，适合临床应用。

未来的医生特别是肿瘤医生不可能在临床执业中只关注一种肿瘤，随着分子靶向药物的广泛应用，肿瘤将不仅仅按部位细胞形态分类，而是依赖于分子分型。例如克卓替尼为针对为数不多的携带 ALK 融合基因的肺癌亚群患者研发的靶向药物，现发现对淋巴瘤、神经母细胞瘤、炎性乳腺癌、肌纤维母细胞瘤有效。这些肿瘤中的部分类型可能会增加一个新名字：ALK 融合型肿瘤。

靶检测对抗肿瘤药物临床应用的意义

临床应用 检测项目	应用	注释
ERCC1 的 mRNA 表达水平与铂类药物应用	1、↓铂类药物敏感。2、↑铂类药物耐药。	ERCC1 核苷酸切除修复交叉互补组 1，核酸外切除修复家族中重要成员，参与 DNA 链的切割和损伤识别，其表达高低直接影响 DNA 修复的生理过程，所有肿瘤细胞中都有 ERCC1 表达，且差异很大，参与铂类药物耐药的发生。呈负相关。 NCCN 提示：使用铂类前检测 ERCC1 mRNA 表达水平可明显提高治疗有效率及患者生存期。
BRCA1 基因的 mRNA 表达水平与铂类及抗微管药物应用	1、↓铂类药物表现敏感。2、↑铂类药物表现耐药。3 ↑紫杉类及长春碱类抗微管药物表现敏感。4、↓紫杉类及长春碱类抗微管药物表现耐药。	重要的抑癌基因，通过作用于γ-微球蛋白，在中心粒的复制中起负性调节作用（中心粒的正确复制是保证有丝分裂正常进行的重要因素，此过程的失调可使细胞异常分裂，最终导致肿瘤的形成）。临床应用中如 BRCA1 的 mRNA 低表达时应用铂类药物显著延长生存期。反之接受紫杉类/铂类药物比只接受铂类药物明显延长生存期。
TUBB3 基因的 mRNA 表达与抗微管药物应用	1、↓紫杉类及长春碱类抗微管药物表现敏感，疗效较好，中位生存期较长。2、↑紫杉类及长春碱类抗微管药物表现疗效较差。	III型β微管蛋白（TUBB3），细胞内微球蛋白分α、β两个亚型，是细胞骨架的重要组成部分，是有丝分裂时纺锤体的基本组成单位，也是抗微管药物的主要作用靶点，其中 3 型β微球蛋白与抗微管化疗药敏感性的关系最为密切。如 NSCLC 患者应用诺维本+卡铂治疗时 TUBB3 的 mRNA 低表达时患者无进展生存期明显延长。高表达时为预后不良预测因子
TYMS 基因的 mRNA 表达与抗代谢类药物应用	1、↓氟类药物疗效较好，中位生存期较长。2、↑氟类药物疗效较差。3、培美曲赛的疗效与 TYMS 的 mRNA 表达水平呈负相关。	TYMS 基因编码的胸苷酸合成酶 TS 是嘧啶核苷酸的限速酶，是肿瘤生长的重要因子，同时是 5-Fu 发挥细胞毒作用的目标酶，5-Fu 的代谢产物 5FdUMP 与 TS 结合，阻碍 TS 的正常功能，从而抑制 DNA 的合成。（氟类药物是尿嘧啶的氟代衍生物，在细胞内转变为 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸——5F-dUMP，从而抑制脱氧胸苷酸合成酶，阻止脱氧尿苷酸 dUMP 甲基化为脱氧胸苷酸 dTMP，从而影响 DNA 的合成。尚能渗入 RNA 中干扰蛋白质合成，从而起到抑制肿瘤细胞生长的作用）。如结直肠癌患者 5-Fu/奥沙利铂治疗时 TYMS 的 mRNA 低表达可显著延长患者的生存期。氟类药物包括：替加氟、卡莫氟、氟尿苷、卡培他滨（希罗达）等均可在体内转化为 5-Fu。临床应用：包括结直肠癌、肺癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌等的 TYMS 基因 mRNA 表达水平与 5-Fu 疗效密切相关。

RRM1 基因的 mRNA 表达与 盐酸吉西他滨 的临床应用	1、↓ 的肺癌患者 吉西他滨 药物疗效较好，中位生存期延长。2、↑ 吉西他滨 药物疗效较差（专家建议 RRM1 高表达者应避免使用 吉西他滨 ）。	RR 是细胞 DNA 复制及损伤修复过程中提供二磷酸核苷（dNDP）的唯一酶类，是 DNA 合成通路中的限速酶，可逆转二磷酸核苷酸为二磷酸脱氧核苷酸。RR 基因分 RRM1 和 RRM2 两个亚单位，其中 RRM1 基因编码核糖核苷酸还原酶 M1 亚单位，是肿瘤抑癌基因，可抑制肿瘤转移，是 吉西他滨 的作用靶点。所有肿瘤细胞中均有 RRM1 表达，且表达水平差异很大。 NCCN 明确指出：接受 吉西他滨 治疗前进行 RRM1 mRNA 表达水平检测可提高治疗有效率和患者生存期。如 RRM1 mRNA 表达水平与 吉西他滨/卡铂 治疗 NSCLC 疗效相关。
STMN1 的基因 mRNA 表达与 抗微管类 药物应用	1、↓ 抗微管类 药物疗效较好，中位生存期延长。2、↑ 抗微管类 药物疗效较差，预后差。	STMN1（Stathmin，又称 oncoprotein18）基因编码的 STMN1 蛋白通过促进 微管 的解聚或阻止 微管 的聚合从而影响有丝分裂纺锤体的形成，通过抑制其表达，可干扰恶性肿瘤细胞的有丝分裂，来达到影响肿瘤的细胞的增殖与凋亡。如 STMN1 低表达者接受 长春瑞滨/顺铂 治疗时疗效较好，中位生存期较长。反之疗效差。且与预后密切相关。
Topo II α 基因的 mRNA 表达与 依托泊苷 的临床应用	1、↓ 依托泊苷 疗效差（耐药）。2、↑ 依托泊苷 疗效好。	Topo II 介导 DNA 解结和解旋，为抗肿瘤药物的重要作用靶点，Topo II 抑制剂通过直接作用 Topo II 或仅与双链 DNA 中的一条链结合以影响 Topo II 功能。Topo II 有 II α 型和 II β 型两种，其中前者在细胞快速增殖期含量最高，在多种肿瘤组织广泛表达，无明显组织特异性。DNA 拓扑异构酶 II 是一种真核生物生存所必须的泛酶，在几乎所有 DNA 代谢过程中发挥重要作用。 依托泊苷 是 DNA 拓扑酶 II（Topo II）抑制剂，抗癌机制正是作用于 DNA 拓扑异构酶，形成药物—酶—DNA 稳定的可逆性复合物，阻止 DNA 修复。主要应用于 SCLC、恶性淋巴瘤、恶性生殖细胞瘤、白血病等治疗。Topo II α 酶活性降低或表达水平降低都会造成 Topo II 抑制剂药物耐药。反之效果好。
EGFR 基因的 mRNA 表达与 靶向 药物的临床应用	1、↓ 靶向类 药物疗效差。2、↑ 靶向类 药物敏感。	EGFR（表皮生长因子受体）是 靶向类 药物的重要靶标，此类药物包括 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）及抗 EGFR 抗体药。 但仅对部分患者有效 。以 EGFR 通路为靶标的 靶向 药物疗效与肿瘤组织中 EGFR 基因 mRNA 表达水平密切相关。 NCCN 提示：在接受 靶向 药物治疗前，检测 EGFR 表达水平，以确定是否接受 靶向 治疗。如 易瑞沙（吉非替尼） 治疗 NSCLC 时检测 EGFR mRNA 高表达时无疾病进展生存期显著延长。反之应用 易瑞沙 无效。
PDGFR 基因的 mRNA 表达与 靶向 药物的临床应用	1、↓ 靶向类 药物敏感。2、↑ 靶向类 药物疗效差。	PDGFR（血小板源性生长因子受体）是 PDGFR 信号传到途径中的重要成员 ，包括 PDGFR α 和 PDGFR β 两种。在促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及新生血管形成等方面起重要作用。PDGFR 在恶性肿瘤中均有表达，在不同癌细胞中表达不同。PDGFR α 高表达者可作为恶性程度较高肝癌的预测指标。PDGFR α 低表达者无进展生存期和总生存期显著延长。此类药物主要为 酪氨酸激酶抑制剂 （TKI），是对具有抑制酪氨酸激酶活性药物的总称。通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路，直接抑制肿瘤生长。尚可通过抑制 PDGFR 和 VEGFR 而阻断肿瘤新生血管的形成。目

		前常用的 靶向 PDGFR 酪氨酸激酶抑制剂有 舒尼替尼 和 索拉菲尼 。
VEGFR 基因的 mRNA 表达与 靶向 药物的临床应用	1、↓ 靶向类 药物疗效差。2、↑ 靶向类 药物敏感，中位生存期较长。	VEGF（血管内皮细胞生长因子）VEGFR（血管内皮细胞生长因子受体）是血管生成抑制剂 靶向 治疗的主要靶标，作用机理是通过抑制肿瘤细胞介导的血管生成来阻止肿瘤的生长、转移和复发。而血管生成是肿瘤生长和转移的必须条件，抑制肿瘤介导的血管生成药物经 FDA 批准的有 舒尼替尼 、 索拉菲尼 和 贝伐单抗 等。如 VEGFR2 基因表达水平升高时使用 贝伐单抗 联合治疗结肠癌疗效较好，中位生存期延长。反之效果差。
KIT 基因的 mRNA 表达与 伊马替尼 的临床应用	1、↓ 靶向类 药物疗效差，部分耐药。2、↑ 靶向类 药物敏感，	C-KIT 原癌基因编码的 KIT 蛋白是一种跨膜糖蛋白， 属受体酪氨酸激酶家族 。KIT 基因表达产物及配体是人类多种组织细胞生长发育的重要调控因素，与肿瘤的发生密切相关。大多数肿瘤细胞中都有 KIT 蛋白表达，且差异很大。KIT 表达水平与胃肠道间皮瘤使用 伊马替尼 治疗的疗效成正相关。 甲磺酸伊马替尼（格列卫） 属 2-苯基-氨基嘧啶的衍生物，是一种小分子口服酪氨酸激酶受体抑制剂。其作用机理是药物结合于 KIT 蛋白胞浆内酪氨酸激酶功能区的 ATP 结合位点，阻断磷酸基团有 ATP 向底物酪氨酸残基的转移，从而抑制细胞增殖并恢复细胞凋亡程序。主要应用于胃肠道间皮瘤和慢性髓细胞性白血病。 ASCO 提示： 胃肠道间皮瘤使用格列卫时必须检测证实 KIT 为阳性 。
HER-1 基因的 mRNA 表达与 靶向 药物的临床应用	1、↓ 靶向类 药物疗效差，部分耐药。2、↑ 靶向类 药物敏感。	HER-2 蛋白是原癌基因 CerbB2 (Her2/neu) 编码的具有受体酪氨酸激酶 (RTK) 活性的跨膜糖蛋白，分子量 185kDa，简称 p185， 属表皮生长因子受体酪氨酸激酶家族 。能启动酪氨酸激酶调控的信号转导系统。HER2 基因与乳腺癌的发生及转移关系密切。过表达是乳腺癌发病机制的独立危险因子，与乳腺癌的转移预后密切相关。其过表达与化疗、内分泌治疗抵抗有关。HER-2 mRNA 水平与乳腺癌浸润性有关，过表达时乳腺癌浸润性强，无病生存期短、预后差。HER-2 的 RNA 表达量可检测。 赫赛汀 是一种针对 HER-2/neu 原癌基因产物的单克隆抗体，能特异性结合于 HER2 受体胞外段干扰 HER-2 与其它 ErbB 家族成员形成异源二聚体，从而抑制肿瘤细胞增殖，促进肿瘤细胞凋亡。主要针对 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌。 ASCO 提示： 晚期转移性乳腺癌患者 ，应用 赫赛汀 可延长无疾病进展生存期。出现疾病进展时，治疗仍有效。
IGF-1R 基因的 mRNA 表达与 靶向 药物的临床应用	1、↓ 靶向类 药物疗效差。2、↑ 靶向类 药物敏感。	IGF-1R（胰岛素样生长因子受体）是靶向治疗的重要 靶标 ，IGF-1R 的信号传导途径与肿瘤发生密切相关，可引起细胞的恶化及细胞粘附性的改变，抑制 IGF-1R 的活性，可有效控制肿瘤细胞的生长与转移，并可增强肿瘤对化疗、放疗的敏感性。针对其治疗的药物主要有： IGF-1R 单克隆抗体 、 反义寡核苷酸 、 小分子激酶抑制剂 等。IGF-1R 在结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、NSCLC、食管癌、胃癌等 60% 以上的恶性肿瘤组织中呈现高表达。与经 吉非替尼 治疗的 NSCLC 患者较

		长生存期显著相关。是包括上述肿瘤的诊断和预后的重要指标。
UGT1A1 基因多态性与 伊立替康 临床应用	1、有突变时应用伊立替康 毒副作用发生率高 ，2、无突变时应用伊立替康 毒副作用发生率低 。	UGT1A1 基因编码尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶，其突变型 UGT1A1*28 的杂合子比野生型对 SN-38 的葡萄糖醛苷化活性稍低，而 UGT1A1*28 的突变纯合子对 SN-38 的葡萄糖醛苷化活性时野生型的 35%，从而更易产生毒副作用。野生型 UGT1A1 (6/6) 接受开普拓治疗时产生毒副作用风险较低。而 UGT1A1*28 突变型杂合子 (6/7) 产生毒副作用的几率为 12.5%，突变型纯合子 (7/7) 则有 50% 产生毒副作用的可能。该突变的影响与剂量有关，低剂量时 UGT1A1 突变与否对毒副作用的风险不大。 FDA 要求：使用开普拓前检测是否带有 UGT1A1*28 突变。 伊立替康 是 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂，可诱导单链 DNA 损伤，从而阻断 DNA 复制叉，阻止 DNA 链的重新组装，引起 DNA 双链的断裂，造成细胞死亡。为前体药物，在体内经过羧酸酯酶转化为活性代谢物，羧酸酯酶将 开普拓 分子 10 位的哌啶侧链裂解，产生 7-乙基-10-羟基喜树碱 (SN-38)，其活性较 开普拓 强 100-1000 倍。SN-38 经肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-GT，主要有 UGT1A1、UGT1A7 和 UGT1A9 代谢) 葡萄糖醛酸化灭活，生成葡萄糖醛酸化 SN-38 (SN-38G)，起保护健康细胞免受 开普拓 毒性的影响。开普拓主要毒副作用有：中性减少和迟发性腹泻。40% 以上可发生 3-4 级迟发性腹泻，严重者可致命。
VEGF 蛋白水平与 肿瘤治疗 的临床应用	1、↓ 预后较好 。2、↑ 预后较差，无进展期、总生存期短 。	VEGF (血管内皮细胞生长因子) 与肿瘤生长、转移关系密切，它介导血管生成、细胞增殖和转移，为肿瘤血管的生成和浸润转移提供了基础，肿瘤的生长和转移依赖于血管生成，没有血管生成的肿瘤直径保持在 1-2mm，一旦血管形成，新生血管为肿瘤提供足够的营养和氧，肿瘤迅速增大。乳腺癌组织中，肿瘤细胞增殖活性随着 VEGF 的表达的增强而增强，淋巴结转移组的微血管密度 (MVD) 值也随 VEGF 表达增强而明显高于未转移组。微血管密度 (MVD) 值的增高预示瘤体生长速度的加快，转移可能性增大，生存期缩短。术后定期检测 VEGF，选择使用抗血管生成药 (如 阿瓦斯汀) 及辅助化疗，可提高治愈率和延长生存期。VEGF 蛋白水平作为一个独立的预后指标，与无进展生存期和总生存期密切相关。VEGF 蛋白水平越高，预后的无进展生存期及总生存期越短。
CYP2D6 基因多态性与 他莫昔芬 的临床应用	携带 CYP2D6*4 突变型纯合子 (*4/*4) 者无复发时间和无疾病生存期显著缩短。野生型纯合子 (WT/WT) 或杂合子 (WT/*4) 者无复发	CYP2D6 是 他莫昔芬 的主要代谢酶之一，可活化 他莫昔芬 使其产生药效，接受 他莫昔芬 治疗的乳腺癌患者的 CYP2D6 基因型与血液中活性代谢产物的浓度密切相关，影响患者的生存期和复发率。 FDA 提示：乳腺癌患者接受他莫昔芬治疗药前需检测 CYP2D6 的基因型。并与 99 年批准他莫昔芬为乳腺癌高发人群的预防性用药。他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂，可有效减少乳腺癌的复

	时间和无疾病生存期延长。	发， <u>术后 ER（雌激素受体）阳性患者 P0 此药 5 年</u> 为辅助内分泌治疗的 <u>金标准</u> 。机理为：乳腺癌患者如 ER 阳性，雌激素进入乳腺癌细胞内能与雌激素受体结合，刺激肿瘤生长， <u>他莫昔芬</u> 结构与雌激素相似，可与雌激素竞争结合雌激素受体，阻止雌激素作用发挥，而抑制乳腺癌细胞的增殖。
HER-2 基因拷贝数与 <u>赫赛汀</u> 的临床应用	1、 <u>过度表达</u> 者生存期短。2、无 <u>过度表达</u> 者生存期较长。	HER2 原癌基因或 C-erbB2b 编码一个单一的受体样跨膜蛋白，分子量 185KDa，结构与 EGFR（表皮生长因子）相似，原发性乳腺癌患者中 25-30% HER2 过度表达，HER2 基因扩增的结果是这些肿瘤细胞表面 HER2 蛋白表达增加，导致 HER2 受体活化。 <u>赫赛汀</u> 联合化疗（如 <u>紫杉醇</u> + <u>环磷酰胺</u> + <u>赫赛汀</u> 较单纯使用 <u>紫杉醇</u> + <u>环磷酰胺</u> ）用于 HER2 阳性局部晚期乳腺癌和转移性乳腺癌治疗，可有效提高完全缓解率，延长无疾病进展期，减低疾病进展后的死亡风险。
CYP19A1 基因多态性与 <u>芳香化酶</u> 抑制剂的临床应用	CYP19A1 基因 rs4646(G/T) <u>突变</u> 患者接受 <u>芳香化酶</u> 抑制剂治疗疗效显著。反之疗效不佳。	CYP19A1 是芳香化酶的编码基因，CYP19A1 的基因多态性对 <u>芳香化酶</u> 抑制剂在治疗乳腺癌时的疗效有很大的影响作用。即携带 CYP19A1 基因 rs4646(G/T) 突变患者的治疗效果显著优于无突变者。 <u>芳香化酶</u> 是雌激素合成过程中的一个关键酶， <u>芳香化酶</u> 抑制剂类药物通过抑制芳香化酶，使雌激素水平下降，从而消除雌激素对肿瘤生长的刺激作用， <u>来曲唑</u> 和 <u>阿那曲唑</u> 是第三代 <u>芳香化酶</u> 抑制剂类药物。能有效抑制雄激素向雌激素转化。绝经后妇女的雌激素主要来源于雄激素前体物质在外周组织的芳香化，故此类药物特别适用于绝经后的乳腺癌患者，其选择性较高，不影响糖皮质激素、盐皮质激素和甲状腺功能，大剂量使用对肾上腺皮质类固醇物质分泌无抑制作用。
HER-2 蛋白表达与 <u>雌激素</u> 抑制剂的临床应用	HER-2/nou(c-erbB2) 蛋白水平升高， <u>雌激素</u> 抑制剂敏感性较低。	HER-2/nou(c-erbB2) 蛋白水平升高的转移性乳腺癌雌激素受体阳性患者，对 <u>激素类</u> 药物的治疗的敏感性较低，且其生存时间较短。专家提示：在乳腺癌的 <u>激素</u> 治疗过程中，检测 HER-2/nou(c-erbB2) 蛋白水平对合理用药，提高患者生存率具有很重要的作用。 <u>激素</u> 治疗有效的先决条件是肿瘤细胞上具有激素受体，且肿瘤细胞的生长和繁殖在一定程度上仍受激素控制，通过改变机体激素水平，有效控制肿瘤生长。 <u>醋酸甲地孕酮</u> 是孕酮类药物，对激素依赖性肿瘤有一定抑制作用，其抗癌作用的机制可能是通过对垂体促性腺激素（FSH）分泌的影响，控制卵巢滤泡的发育及生长，从而减少雌激素的产生，同时作用于雌激素受体，干扰其与雌激素的结合。主要用于晚期子宫内膜癌和乳腺癌激素依赖性患者的治疗。
CA125 蛋白水平与 <u>六甲密胺</u> 的临床应用	CA-125 在 0-10u/ml <u>六甲密胺</u> 治疗效果较好	糖类抗原 125（CA125）是国际公认的卵巢癌主要相关抗原，该抗原在正常卵巢上皮中并不表达，但在卵巢浆液或粘液乳头状肿瘤有较高表达。对卵巢肿瘤的诊断、治疗、检测、判断预后等方面作用显著，是卵巢肿瘤诊治过程中不可缺少的指标，同时也是非卵巢癌中的重要参考指标。 <u>妇科癌组织</u> 建议：卵巢癌接受紫杉醇、卡铂和六甲密胺等化疗药物治疗后须检测 CA-125 水平来确定药效及

		<p>病人对治疗的反应和进展期。在卵巢癌 phase II 中的研究中把评价 CA-125 含量确定六甲密胺的效率作为 EORTC 标准，临床研究证明：在治疗卵巢癌中需要对患者的 CA-125 抗原水平进行检测，CA-125 在 0-10u/ml 接受六甲密胺治疗具有较长的生存期。六甲密胺是嘧啶类抗代谢药物，为细胞周期特异性药，主要抑制二氢叶酸还原酶，干扰叶酸代谢，选择性抑制 DNA、RNA 和蛋白质的合成，与烷化剂无交叉耐药。为卵巢癌的一线或二线治疗方案，效果好，副作用小。在对铂类耐药的患者单药治疗的有效率 10%，联合治疗有效率达 50%。</p>
--	--	---

(一) 非小细胞肺癌 (NSCLC) 个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测靶标	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血
	紫杉醇、多西紫杉醇、 长春瑞滨	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	培美曲塞	TYMS TTF-1	基因多态性	全血
		DPYD TYMS		
	吉西他滨	RRM1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	依托泊苷	TOP2A		
	伊立替康	UGT1A1	基因多态性	全血
靶向药物	贝伐单抗	VEGFR1 VEGFR2 VEGFR3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		EGFR		
	厄洛替尼 吉非替尼 西妥昔单抗 帕尼单抗 尼妥珠单抗	KRAS E2、E3 BRAF E15 PIK3CA E9、E20	基因体细胞突变	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块/血浆/ 胸水/腹水/脑脊液
		EGFR E18、E19、E20、 E21		
	厄洛替尼 吉非替尼 埃克替尼	MET	基因扩增	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	克卓替尼	ALK ROS1	基因融合	

血浆、胸水、腹水、脑脊液样本的检测只适合于晚期有转移的患者，检测的靶标包括 EGFR E19、E20、E21，KRAS E2，BRAF，PIK3CA E9、E20。

LungCHX 能克方案

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/ 活检组织/ 石蜡切片/ 蜡块
	紫杉醇、多西紫杉醇、长春瑞滨	TUBB3		
	培美曲塞	TYMS		
	吉西他滨	RRM1		
靶向药物	厄洛替尼、吉非替尼、 西妥昔单抗、帕尼单抗、尼妥珠单抗	EGFR	基因体细胞突变	
	厄洛替尼、吉非替尼	EGFR E18、E19、E20、E21		
	厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、 帕尼单抗、尼妥珠单抗	KRAS E2、E3 BRAF E15 PIK3CA E9、E20		

附：1、NSCLC 个体化治疗标靶检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中八种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TUBB3、STMN1、TYMS、TOP2A、EGFR 等基因 mRNA 表达水平。

2、NSCLC 个体化治疗标靶检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十四种基因 mRNA 表达水平和 UGT1A1 基因多态性，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TUBB3、STMN1、TYMS、TOP2A、EGFR、PDGFR、VEHFR1、VEGFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平，UGT1A1 基因多态性。

3、NSCLC 个体化治疗标靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变和 VEGF 蛋白浓度，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变，VEGF 蛋白浓度。

4、NSCLC 个体化治疗标靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：**2+3**。

(二) 小细胞肺癌 (SCLC) 个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血
	紫杉醇 多西紫杉醇 长春瑞滨 长春新碱	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		RRM1		
		TOP2A		
		伊立替康	UGT1A1	全血
			基因多态性	

附：1、SCLC 个体化治疗靶标检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中七种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TUBB3、STMN1、TOP2A、EGFR 等基因 mRNA 表达水平。

2、SCLC 个体化治疗靶标检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十三种基因 mRNA 表达水平和 UGT1A1 基因多态性，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TUBB3、STMN1、TOP2A、EGFR、PDGFR、VEHFR1、VEGFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平，UGT1A1 基因多态性。

3、SCLC 个体化治疗靶标检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、SCLC 个体化治疗靶标检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：**2+3**。

(三) 肝癌个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血
	紫杉醇 多西紫杉醇 长春瑞滨	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	吉西他滨	RRM1	基因多态性	全血
	5-Fu 卡培他滨	TYMS		
		DPYD TYMS	基因多态性	全血
靶向药物	索拉菲尼	PDGFR β VEGFR1 VEGFR2 VEGFR3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块

临床试验中的药物：美妥昔单抗、西妥昔单抗、来那度胺、依维莫司、阿帕替尼、C33

附：1、肝癌个体化治疗靶标检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中七种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TVMS、PDGFR、VEGFR1、VEGFR2 等基因 mRNA 表达水平。

2、肝癌个体化治疗靶标检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十一种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TVMS、EGFR、PDGFR、VEGFR1、VEGFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平。

3、肝癌个体化治疗靶标检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、肝癌个体化治疗靶标检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：2+3。

临床试验中的药物（三期）（部分已经批准用于其它适应症）：舒尼替尼、诺拉曲特、多柔比星。

(四) 结直肠癌个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测靶标	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血
	5-Fu 卡培他滨	TYMS	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		MS1	微卫星不稳定	
		DPYD TYMS	基因多态性	全血
	伊立替康	UGT1A1		
靶向药物	贝伐单抗	VEGFR1 VEGFR2 VEGFR3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	西妥昔单抗 帕尼单抗 尼妥珠单抗	KRAS E2、E3 BRAF E15 PIK3CA E9 E20	基因体细胞突变	

结直肠癌-Colonfi je 可菲方案

药物 NCCN2012		检测靶标	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	5-Fu、卡培他滨	TYMS		
	伊立替康	UGT1A1	基因多态性	全血
靶向药物	贝伐单抗	VEGDR1、VEGDR2、VEGDR3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	西妥昔单抗、帕尼单抗、 尼妥珠单抗	KRAS E2、E3 BRAF E15 PIK3CA E9、E20	基因体细胞突变	

附：1、结直肠癌个体化治疗标靶检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中七种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TVMS、PDGFR、VEGFR1、VEGFR2 等基因 mRNA 表达水平。

2、结直肠癌个体化治疗标靶检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十一种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TVMS、EGFR、PDGFR、VEGFR1、VEGFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平。

3、结直肠癌个体化治疗标靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、结直肠癌个体化治疗标靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：2+3。

临床试验中的药物（三期）（部分已经批准用于其它适应症）：他拉泊芬、瓦他拉尼、替加氟、粉防己碱、塞来昔布。

(五) 乳腺癌个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本	
复发风险评估计化疗获益预测		21 基因	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块	
化疗 药物	铂类	ERCC1			
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血	
		紫杉醇 多西紫杉醇 长春瑞滨	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
			5-Fu 卡培他滨		
				DPYD TYMS	基因多态性
		吉西他滨	RRM1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	蒽环类	TOP2A			
	甲氨蝶呤	MTHFR	基因多态性	全血	
	靶向药物	贝伐单抗	VEGFR1 VEGFR2 VEGFR3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
曲妥珠单抗、拉帕替 尼、帕妥珠单抗			HER2		
曲妥珠单抗			PTEN		
		PIK3CA E9、E20	基因体细胞突变		
内分泌药 物	他莫昔芬	CYP2D6	基因多态性	全血	
	阿那曲唑 来曲唑	CYP19A1			

临床试验中的药物：拉帕替尼、氟维司群、来那替尼、索拉菲尼、阿帕替尼、T-DM1、BSI-201 等

乳腺癌—Mammafile 美菲方案

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本
复发风险评估化疗获益预测		21 基因	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/ 石蜡切片/蜡块
化疗药物	紫杉醇、多西紫杉醇、 长春瑞滨	TUBB3		
	5-Fu 卡培他滨	TYMS		
	吉西他滨	RRM1		
	蒽环类	TOP2A		
靶向药物	曲妥珠单抗 拉帕替尼	HER2		

附：1、乳腺癌个体化治疗标靶检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中八种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TYMS、TUBB3、STMN1、TOP2A、HER2/NEU 等基因 mRNA 表达水平。

2、乳腺癌个体化治疗标靶检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十四种基因 mRNA 表达水平和 UGT1A1 基因多态性，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TYMS、TUBB3、STMN1、TOP2A、HER2/NEU、EGFR、PDGFR、VEHFR1、VEGFR2、KIT、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平，CYP2D6 基因多态性。

3、乳腺癌个体化治疗标靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变和 HER2 拷贝数及 VEGF 蛋白浓度，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变，HER2/NEU 基因扩增，VEGF 蛋白浓度。

4、乳腺癌个体化治疗标靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：**2+3**。

(六) 头颈部癌个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血
	紫杉醇 多西紫杉醇 长春瑞滨	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	吉西他滨	RRM1		
	5-Fu 卡培他滨	TYMS		
	表阿霉素	DPYD TYMS	基因多态性	全血
		TOP2A	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
靶向药物	西妥昔单抗	EGFR		
		KRAS E2 E3 BRAF E15 PIK3CA E9 E20	基因体细胞突变	

临床试验中的药物：拉帕替尼、GA201

附：1、头颈部癌个体化治疗标靶检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中七种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TYMS、TUBB3、STMN1、EGFR 等基因 mRNA 表达水平。

2、头颈部癌个体化治疗标靶检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十三种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TYMS、TUBB3、STMN1、EGFR、PDGFR、VEHFR1、VEGFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平。

3、头颈部癌个体化治疗标靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、头颈部癌个体化治疗标靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：**2+3**。

临床试验中的药物（三期）（部分已经批准用于其它适应症）：帕尼单抗、厄洛替尼、拉帕替尼、博莱霉素、贝伐单抗、培美曲塞。

(七) 胃癌/食管癌个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本	
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块	
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血	
		紫杉醇 多西紫杉醇 长春瑞滨	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
			5-Fu 卡培他滨		
		DPYD TYMS		基因多态性	全血
	吉西他滨	RRM1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块	
	依托泊苷、表阿霉素	TOP2A			
	伊立替康	UGT1A1	基因多态性	全血	
靶向药物	贝伐单抗	VEGFR1 VEGFR2 VEGFR3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块	
		曲妥珠单抗			HER2、PTEN
		厄洛替尼、西妥昔单抗			EGFR
	KRAS E2、E3 BRAF E15 PIK3CA E9 E20		基因体细胞突变		
	厄洛替尼	EGFR E18、E19、E20、E21			

临床试验中的药物：依维莫司、拉帕替尼、多韦替尼、索拉菲尼、舒尼替尼、GDC0449、RAD001、PS-341、GPC0449

附：1、食管癌/胃癌个体化治疗靶标检测基础方案：通过检测肿瘤组织中四种基因 mRNA 表达水平和 UGT1A1 基因多态性，筛选最适合的化疗药物。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、TYMS、TUBB3 等基因 mRNA 表达水平；UGT1A1 基因多态性。

2、食管癌/胃癌个体化治疗靶标检测提高方案：通过检测肿瘤组织中十二种基因 mRNA 表达水平和 UGT1A1 基因多态性，

筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、TYMS、TUBB3、STMN1、EGFR、PDGFR、VEHFR1、VEGFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平；UGT1A1 基因多态性。

3、食管癌/胃癌个体化治疗标靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、食管癌/胃癌个体化治疗标靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：2+3。

临床试验中的药物（三期）（部分已经批准用于其它适应症）：曲妥珠单抗、西妥昔单抗、贝伐单抗、尼罗替尼、瑞他霉素、拉帕替尼、马赛替尼。

(八) 肾癌个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本
化疗药物	吉西他滨	RRM1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块全血
	5—Fu 卡培他滨	TYMS		
		DPYD、TYMS	基因多态性平	全血
靶向药物	索拉非尼 舒尼替尼 帕唑帕尼	PDGFRβ	mRNA 表达水	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	索拉非尼 舒尼替尼 帕唑帕尼 贝伐单抗 阿昔替尼	VEGFR1 VEGFR2 VEGFR3		
	厄洛替尼	EGFR	基因体细胞突变	
		EGFR E18 E19 E20 E21 KRAS E2 E3 BRAF E5 PIK3CA E9 E20		

临床试验中的药物：帕唑帕尼、多韦替尼。

附：1、肾癌个体化治疗靶标检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中五种基因 mRNA 表达水平和 UGT1A1 基因多态性，筛选最适合的化疗药物。检测项目包括：RRM1、TYMS、PDGFR、VEGFR1、VEGFR2 等基因 mRNA 表达水平。

2、肾癌个体化治疗靶标检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中九种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：RRM1、TYMS、PDGFR、VEGFR1、VEGFR2、EGFR、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平。

3、肾癌个体化治疗靶标检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变和 VEGF 蛋白浓度，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、肾癌个体化治疗靶标检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：**2+3**。

(九) 宫颈癌治疗药物及相关靶检测

药物 NCCN2012		检测靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血
	紫杉醇 多西紫杉醇 长春瑞滨	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	吉西他滨	RRM1		
	培美曲塞	TYMS		
		DPYD TYMS	基因多态性	全血
	伊立替康	UGT1A1		
靶向药物	贝伐单抗	VEGFR1 VEGFR2 VEGFR3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块

附：1、宫颈癌个体化治疗靶检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中七种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TYMS、TUBB3、STMN1、VEGFR 等基因 mRNA 表达水平。

2、宫颈癌个体化治疗靶检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十三种基因 mRNA 表达水平和 UGT1A1 基因多态性，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TYMS、TUBB3、STMN1、EGFR、PDGFR、VEHFR1、VEGFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平，UGT1A1 基因多态性。

3、宫颈癌个体化治疗靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变和 HER2 拷贝数及 VGFE 蛋白浓度，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、宫颈癌个体化治疗靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：2+3。

临床试验中的药物：ADXS11-001

(十) 前列腺癌治疗药物及相关靶检测

药物 NCCN2012	检测靶		检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1	基因多态性	全血
		ERCC2		
		XRCC1		
		GSTP1 GSTM1		
	紫杉醇 多西紫杉醇	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	依托泊苷	TUP2A		

临床试验中的药物：卡巴他赛、阿柏西普等

附：1、前列腺癌个体化治疗靶检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中七种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物。并初步评估使用靶向药物的可能性，检测项目包括：ERCC1、BRCA1、TUBB3、STMN1、TOP2A、EGFR、PDGFR 等基因 mRNA 表达水平。

2、前列腺癌个体化治疗靶检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十二种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、TUBB3、STMN1、TOP2A、EGFR、PDGFR、VEHFR1、VEGFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平。

3、前列腺癌个体化治疗靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、前列腺癌个体化治疗靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：**2+3**。

(十一) 膀胱癌治疗药物及相关靶检测

药物 NCCN2012		检测靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血
	5-Fu 培美曲赛	DPYD TYMS	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		TYMS		
	紫杉醇 多西紫杉醇 长春瑞滨 长春新碱	TUBB3		
		RRM1		
		TOP2A		
	甲氨蝶呤	MTHFR	基因多态性	全血

附：1、膀胱癌个体化治疗靶检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中七种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TUBB3、STMN1、TYMS、EGFR 等基因 mRNA 表达水平。

2、膀胱癌个体化治疗靶检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十三种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TUBB3、STMN1、TYMS、EGFR、PDGFR、VEGFR1、VEGFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平，UGT1A1 基因多态性。

3、膀胱癌个体化治疗靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变和 HER2 拷贝数及 VEGF 蛋白浓度，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、膀胱癌个体化治疗靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：2+3。

临床试验中的药物（三期）（部分已经批准用于其它适应症）：塞来昔布。

(十二) 胰腺癌治疗药物及相关靶检测

药物 NCCN2012		检测靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血
	紫杉醇 多西紫杉醇	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	吉西他滨	RRM1		
	5-Fu 卡培他滨	TYMS DPYD TYMS		
			基因多态性	全血
靶向药物	厄洛替尼	EGFR	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		EGFR E18 E19 E20 E21 KRAS E2 E3 BRAF E15 PIK3CA E9 E20	基因体细胞突变	

临床试验中的药物：舒尼替尼、替吉奥（S-1）、帕尼单抗、MK0604、AGS-1C4D4、TH-302、ABT-888、IPI-92、1120212
附：1、胰腺癌个体化治疗靶检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中五种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TVMS、GEFR 等基因 mRNA 表达水平。

2、胰腺癌个体化治疗靶检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十二种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TVMS、EGFR、PDGFR、VEGFR1、VGEFR2、KIT、HER2/NEU、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平。

3、胰腺癌个体化治疗靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变。

4、胰腺癌个体化治疗靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：2+3。

(十三) 卵巢癌治疗药物及相关靶检测

药物 NCCN2012		检测靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1 GSTM1	基因多态性	全血
	紫杉醇 多西紫杉醇	TUBB3	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		TYMS		
	培美曲赛 卡培他滨	DPYD TYMS	基因多态性	全血
	吉西他滨	RRM1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	依托泊苷	TOP2A		
	伊立替康	UGT1A1	基因多态性	全血
	阿霉素	TOP2A	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
靶向药物	贝伐单抗	VEGFR1 VEGFR2 VEGFR3		
内分泌药物	他莫昔芬	CYP2D6	基因多态性	全血
	阿那曲唑 来曲唑	CYP19A1		

临床试验中的药物：帕唑帕尼、索拉菲尼、艾力替尼、Iniparib (BSI-201)

附：1、卵巢癌个体化治疗靶检测**基础方案**：通过检测肿瘤组织中八种基因 mRNA 表达水平，筛选最适合的化疗药物，并初步评估使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TUBB3、STMN1、TYMS、TOP2A、EGFR 等基因 mRNA 表达水平。

2、卵巢癌个体化治疗靶检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十四种基因 mRNA 表达水平和 CYP19A1、CYP2D6、UGT1A1 基因多态性，筛选最适合的化疗药物，确定使用靶向药物的可能性。检测项目包括：ERCC1、BRCA1、RRM1、TUBB3、STMN1、TYMS、TOP2A、EGFR、PDGFR、VEGFR1、VEGFR2、KIT、IGF1R 等基因 mRNA 表达水平；CYP19A1、CYP2D6、UGT1A1 基因多态性。

3、卵巢癌个体化治疗靶检测**靶向方案**：通过检测系列基因的体细胞突变和 HER2 拷贝数及 VEGF 蛋白浓度，筛选适合的靶向治疗药物。检测项目包括：EGFR、E19/E20/E21、KRAS、BRAF、PI3K 等基因体细胞突变；VEGF 蛋白浓度。

4、卵巢癌个体化治疗标靶检测**全方案**：包含提高方案和靶向方案的检测，筛选最适合的治疗药物，包括靶向药物和化疗药物。检测项目包括：**2+3**。

(十四) 胃肠道间质瘤个体化治疗靶标检测系统方案

胃肠道间质瘤—GISTYPE 吉坦方案

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本
靶向药物	伊马替尼	KIT	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		KIT E9、E11、E13、E17 PDGFR α E12、E18	基因体细胞突变	
	舒尼替尼	VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 PDGFR β 、KIT	基因体细胞突变	
		PIK3CA E9 E20	mRNA 表达水平	
	索拉菲尼	VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 PDGFR β 、KIT	mRNA 表达水平	

(十五) 黑色素瘤个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	KIT	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
	紫杉醇 长春花碱	TUBB3		
	替莫唑胺	MGMT		
靶向药物	伊马替尼	KIT	基因体细胞突变	
	威罗菲尼	BRAF		

黑色素瘤患者基因突变在不同人群中差异较大。根据其在人群中的差异，分 BRAF 型、KIT 型和家族遗传型。

(十六) 个体化治疗靶标检测系统方案（全方案）

药物 NCCN2012		检测标靶	检测内容	适用样本
化疗药物	铂类	ERCC1、BRCA1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/ 蜡块
		ERCC1、ERCC2、XRCC1、 GSTP1、GSTM1	基因多态性	全血
	紫杉醇、多西紫杉醇、长春瑞滨、长春新碱	TUBB3、STMN1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/ 蜡块
	5-Fu、卡培他滨、培美曲赛	TYMS		
		MS1	微卫星不稳定	
		DPYD TYMS	基因多态性	全血
	吉西他滨	RRM1	mRNA 表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/ 蜡块
	依托泊苷、蒽环类	TOP2A		
	替莫唑胺	MGMT		
	伊立替康	UGT1A1	基因多态性	全血
	流嘌呤类	TPMT		
	甲氨蝶呤	MTHFR		
	靶向药物	索拉菲尼、舒尼替尼、帕唑帕尼	PDGFRβ	mRNA 表达水平
索拉菲尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、贝伐单抗		VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3		
厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、尼妥珠单抗		EGFR		
		KRAS E2 E3 BRAF E15 PIK3CA E9 E20	基因体细胞突变	
厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼		EGFR E18 E19 E20 E21	mRNA 表达水平	
		TTF-1		
		MET		基因扩增
克卓替尼		ALK、ROS1	基因融合	
凡德他尼		RET		
伊马替尼、舒尼替尼		KIT	mRNA 表达水平	
		KIT E9 E11 E17 PDGFRα E12 E18	基因体细胞突变	
内分泌药物		他莫昔芬	CYP2D6	基因多态性
	阿那曲唑、来曲唑	CYP19A1		

肿瘤信号传导通路与靶标检测

一、EGFR 通路及靶标：表皮细胞生长因子受体（EGFR）是人体生长因子受体（HER）家族成员，属于受体酪氨酸激酶（TKI）家族，为原癌基因 c-erbB1 表达产物。EGFR 重要位于细胞膜，被 EGF 等配体激活后发生二聚化并引发胞内段产生酪氨酸激酶活性，进一步激活下游信号通路，调节细胞生长，增殖等多种生理过程。其下游信号通路主要有：Ras/Raf/MEK/ERK/MAPK 通路、PI3/PDK1/Akt 通路、PLC- γ 通路、JAK/STAT 通路等。

许多实体肿瘤存在 EGFR 信号通路相关基因体细胞突变或表达异常，与肿瘤生长、侵袭和转移密切相关。

1、EGFR 基因：据 EGFR 在肿瘤细胞过表达的特点按照作用机制分为

（1）作用于 EGFR 激酶区的小分子酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）如：吉非替尼、厄洛替尼；（2）作用于 EGFR 胞外域部分的单克隆抗体（mAb）如西妥昔单抗、帕尼单抗；（3）利用 RNAi 作用机理，特异性降解 EGFR；（4）与 EGFR 单克隆抗体偶联的细胞毒素、细胞杀伤因子、放射性粒子等，选择性杀死富含 EGFR 的肿瘤细胞；（5）阻碍 EGFR 的二聚化进而抑制 EGFR 的激活。**其中 EGFR-TKI 在治疗 NSCLC 疗效肯定，推荐为一线药物。但**吉非替尼、厄洛替尼并非对所有患者有效，EGFR 外显子 18、19 或 21 发生突变者吉非替尼有效率达 80%，野生型无效。部分初期治疗有效患者后期可发生耐药，与 EGFR 外显子 20 突变密切相关。NSCLC 中 EGFR 外显子 20 突变率发生率为 1.6%，约占 EGFR 突变 9%，50%的 EGFR-TKI 耐药由 EGFR 外显子 20 的 p. T790M 点突变所致。

2、KRAS/NRAS/HRAS 基因：为 RAS 基因家族成员，与肿瘤的发生发展密切相关。尤以 KRAS 基因与人类肿瘤的发生发展关系最为密切。

RAS 基因改变主要为点突变和基因扩增，点突变以第 11、12、13、59、61 密码子多见，其中 KRAS 以第 12 密码子突变最为常见。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 蛋白与 GTP 酶活化蛋白（GAP）作用的位点。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。

吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗和帕尼单抗是目前常用的 EGFR 靶向药物。KRAS 第 12、13、61 密码子和 NRAS 第 61 密码子的突变与西妥昔单抗、帕尼单抗及 EGFR-TKIs 的耐药有关。携带 KRASp. G13D 突变的转移性结直肠癌患者能从一线西妥昔单抗联合化疗治疗中获益，获益程度与野生型患者相仿。

3、BRAF 基因：该基因编码 MAPK 通路中的丝氨酸苏氨酸蛋白激酶，该酶可将信号有 Ras 转导至 MEK1/2，从而参与细胞功能的调控。BRAF 突变可见于多种恶性肿瘤如结直肠癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、甲状腺癌、恶性黑色素瘤等。结直肠癌的 BRAF 突变率为 15%，其中 90%以上为 p. V600E 突变，并与 KRAS 突变互斥。

研究显示转移性结直肠癌患者 KRAS 及 BRAF 突变与耐药间的关系发现帕尼单抗或西妥昔单抗对有 BRAF 突变的 KRAS 野生型患者无效，治疗有效的患者未发生 BRAF 突变。KRAS 突变可能导致 30-40%结直肠癌患者对 EGFR 靶向治疗无效，而 KRAS 野生型患者发生 BRAF 突变，可导致 10-15%患者发生耐药。

50%黑色素瘤患者存在 BRAF 基因 p. V600E 活化突变，研究显示 BRAF 基因 p. V600E 突变阳性黑色素瘤患者使用 Vemurafenib（RG7204）总缓解率达 52.3%。

4、PIK3CA 基因：PI3Ks（磷脂酰肌醇 3-激酶）是一组蛋白多聚体，由 IA 和 IB 两个亚基组成，其中 IA

是由 p110 催化亚单位和 p85 调节亚单位组成的异源二聚体，p110 α 催化亚单位由 PIK3CA 基因编码。

PIK3CA 基因突变可见于多种恶性肿瘤如结直肠癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、肺癌等，乳腺癌突变率达 40%，PIK3CA 点突变可发生与多个外显子中，4/5 位于螺旋区（外显子 9）和激酶区（外显子 20）。PIK3CA 突变与多种靶向药物耐药相关，如曲妥珠单抗、西妥昔单抗等。

5、PTEN 基因：磷脂酶和张力蛋白同源物（PTEN）由抑癌基因 PTEN 编码，是一种 3、4、5-三磷酸肌醇磷酸酶。PTEN 可负向调控 PI3K、MAPK 及 FAK 等信号通路，在细胞生长、凋亡、粘附、浸润及迁移等方面发挥重要作用，与肿瘤的发生发展密切相关。肺癌患者发生 PTEN 功能缺失可引起 AKT 激活，导致 EGFR 突变型患者对厄洛替尼产生耐药。PTEN 低表达的肺癌患者接受曲妥珠单抗/EGFR 单抗/EGFR TKI 疗效预后较差。

6、AKT 基因：AKT 也称 PKB，蛋白激酶 B。参与调节细胞的凋亡与存。AKT 以失活状态存在于胞质，可被 PI3K 激活并发生移位，再作用于相应的底物蛋白。

具有临床治疗前景的以 AKT 为靶点的有：（1）、变构抑制剂：如 MK2206、MK2206 联合 MEK 抑制剂 AZD6244 用于治疗 NSCLC。（2）、磷脂酰肌醇（PIP3）类似物，与 PIP3 竞争性结合 AKT，阻止其移位至细膜并被激活。如 Peifosine 治疗乳腺癌、头颈部癌疗效显著；Peifosine 联合放疗、吉西他滨、紫杉醇及单独应用治疗复发性乳腺癌、前列腺癌及头颈部肿瘤尚在临床二期试验进行中。（3）、靶向 AKT 的 ATP 结合位点抑制剂：可竞争性抑制 ATP 结合位点。目前 GSK2141795 联合 GSK1120212 的 I 期临床试验也在实验进行中。

7、GMEK 基因：MEK（有丝分裂原激活蛋白激酶）可分为 MEK1 和 MEK2，是 RAS-RAF-MEK-ERK 通路中重要

的信号分子，在细胞增殖、细胞凋亡、细胞分化、肿瘤发生等方面发挥重要作用。

进入临床试验的药物有：口服的 MEK 抑制剂 CI-1040 用于治疗结肠癌、NSCLC、乳腺癌或胰腺癌已经进入 II 期临床试验。

8、mTOR（哺乳动物雷帕霉素蛋白）是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是 PI3K/Akt 通路蛋白激酶，mTOR 活化与肿瘤发生密切相关。

mTOR 特异性抑制剂其中的雷帕霉素和依维莫司已用于临床肿瘤治疗，雷帕霉素对由于 PTEN 失活二导致 PI3K/AKT/mTOR 信号通路被激活的肿瘤治疗疗效较好。依维莫司是雷帕霉素的衍生物，是一种口服的 mTOR 抑制剂。AP-23573 是一种小分子 mTOR 抑制剂，FDA 已批准用于软组织肉瘤和骨肉瘤。其他雷帕霉素衍生物对肾癌、乳腺癌及 NSCLC 疗效显著。

二、HER2 通路及靶标：人类表皮生长因子受体 2 由原癌基因 HER2 编码，具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白，是表皮生长因子受体（HER）家族成员。在肿瘤发生和胚胎发育中发挥重要作用。包括 HER1（EGFR）HER2、HER3、HER4. 受体间可形成同/异源二聚体，诱导酪氨酸激酶活化，从而引起细胞内信号级联反应，导致下游信号的激活，刺激细胞增殖、发育、分化、迁移及肿瘤形成。HER2 介导的胞内信号途径主要包括 MAPK 和 PI3K/AKT 途径，这些信号通路上的关键分子标志物包括 AKT、BRAF、KRAS、HRAS、NRAS、MEK1、PI3K 和 PIEN。

HER2 基因：在许多上皮来源的中过度表达，乳腺癌 25-30%、卵巢癌 25-32%、原发性肾细胞癌 30-40% 等。作用于 HER2 的靶向药物如曲妥珠单抗 1998 年 FDA 批准上市、拉帕替尼是 EGFR 和 HER2 可逆性双重抑

制剂，2007 年 FDA 批准上市用于乳腺癌治疗。

三、FLT3 通路及靶标：是III型酪氨酸激酶受体（RTKIII）家族成员。正常情况下 FLT3 在骨髓、胸腺、和淋巴结的造血祖细胞中受限表达。FLT3L 具有显著活化造血干细胞的功能，被认为是干细胞生长因子。当 FLT3 配体（FLT3L）与 FLT3 结合，发生二聚体化，酪氨酸残基自身磷酸化激酶，从而激活 RAS，进一步激活下游的信号分子和 RAF、MAPK、ERK 激酶，位于 FLT3 通路关键分子标志物包括 AKT、BRAF、KRAS、HRAF、NRAF、MEK1、PI3K 和 PTEN。

FLT3 基因：FLT3 在恶性血液病如 70-100%的急性髓系白血病（AML）急性淋巴性白血病、部分 T-ALL 与慢性粒细胞白血病急性变期表达常增高。FLT3/ FLT3L 在淋巴细胞增殖中可发挥重要作用。

四、PDGFR 通路及靶标：人血小板衍生生长因子受体（PDGFR）单链跨膜糖蛋白属于III型酪氨酸蛋白蛋白激酶家族，分布于人体组织，如平滑肌细胞 SMC、成纤维细胞、内皮细胞、神经胶质细胞、软骨细胞等。

PDGFR 基因：目前靶向 PDGFR 的酪氨酸激酶抑制剂由舒尼替尼、索拉菲尼，此类药物可通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路，直接抑制肿瘤生长。可通过抑制 PDGFR 和 VEGFR 而阻断肿瘤新生血管的形成，间接抑制肿瘤生长。

伊马替尼对胃肠间质瘤、脑瘤、黑色素瘤有效；PDGFR α 外显子 18 及 12 发生突变的多数 GIST 患者对伊马替尼敏感。PDGFR α 外显子 18 的 p. D842V 突变会导致 GIST 对伊马替尼原发耐药。

五、KIT 通路及靶标：KIT 受体也称 CD117，是III型酪氨酸激酶，分布于细胞表面，其配体为干细胞因子。KIT 受体与配体 SCF 结合后，通过形成二聚体，激活下游信号，包括 Ras/Raf/MAPK 通路，Akt/PI3K

通路。最终活化胞浆内的转化因子，从而调节基因表达，控制细胞生长和增殖。

KIT 基因：正常情况下 KIT 蛋白在 SCF 的参与作用下活化。若 KIT 基因发生突变，KIT 蛋白活化不需要配体 SCF 参与，从而引起肿瘤细胞的持续增殖，并导致凋亡信号通路的失控。KIT 基因突变可导致恶性肿瘤的发生，包括 AML、GIST 和睾丸癌等。伊马替尼已上市用于 KIT 靶向治疗。超过 80% 的胃肠间质瘤患者携带 KIT 基因突变，其中外显子 11 突变率达 67%，该类患者伊马替尼靶向治疗效果显著。外显子 9 突变者次之，野生型效果差，KIT 外显子 17 的 p.D816V 突变与伊马替尼耐药有关。

六、FGFR 通路及靶标：成纤维细胞生长因子受体，属于受体酪氨酸蛋白激酶。该家族成员包括：FGFR1、FGFR3 和 FGFR4。在结合成纤维细胞生长因子（FGF）后，自身发生二聚化和磷酸化，最终激活多种信号通路，如 JAK/STAT、磷脂酶 C γ （PLC γ ）、PI3K 及 MAPK。这些通路在肿瘤生长和血管发生过程中有重要作用，可调节细胞趋化应答、分化、分裂等过程，对神经细胞和成纤维细胞的发育也起着重要的调节作用。信号转导通路的关键因子由 AKT、BRAF、KRAF、HRAF、NRAF、PIK3CA、PTEN。

FGFR 基因：发生突变或者配体/受体过表达均会导致其持续激活，与肿瘤的发生、发展、不良预后等密切相关，在肿瘤新生血管生成、肿瘤的侵袭与转移等过程中发挥重要作用。肺癌、肝癌、脑胶质瘤、横纹肌肉瘤、白血病、黑色素瘤、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌等都存在 FGFR 信号通路的持续激活。FGFR 通路是抗肿瘤药物的重要靶点，该类药物的研发愈发重要。

七、HGF/MET 通路及靶标：肝细胞生长因子受体，由原癌基因 c-Met 编码，一种酪氨酸激酶受体，主要分布于上皮或内皮起源细胞的细胞膜。该信号通路在细胞迁移、凋亡、增殖、分化方面发挥重要作用，可

促进肿瘤细胞形成更具有侵略性的细胞表型以躲避机体免疫，增强肿瘤细胞的存活、浸润和侵袭能力。其下游信号转导通路由 Ras/Raf/MEK/ERK/MAPK 通路、PI3K/PDK/Akt 通路、PLC- γ 通路及 JAK/STAT 通路。

1、MET 基因：大多数正常组织中，MET 和 HGF 表达水平较低，而在许多肿瘤组织中，MET 表达上调，如甲状腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌等。HGF 可诱发许多与肿瘤生长和转移有关的细胞反应。抑制 HGF/MET，实现抑制肿瘤生长转移成为靶向药物的研发重点。MET 抑制剂分：1) HGF/MET 竞争剂；2) 单克隆抗体；3) 小分子酪氨酸激酶抑制剂。

2、PTEN 基因：PTEN 基因编码一种称为 Shp2 非受体酪氨酸激酶，该酶可在 HGF 下游通路中参与激活 Ras-Erk 信号通路，多种白血病患者携有该基因的几种突变体，Shp2 过表达。PTEN/Shp2 在肝细胞发挥重要肿瘤抑制效应，在肝细胞中选择性敲除 PTEN/Shp2 基因可导致肝脏炎症及坏死，促使肝癌发生。

3、VHL 基因：肿瘤抑制基因，表现在基因转录水平，通过抑制 E-cadherin 复合物的形式来实现，VHL 基因与控制细胞周期基因组的稳定、细胞凋亡及其他肿瘤的发生发展有关。VHL 编码蛋白 pVHL 可对 VEGF mRNA 起调节作用，抑制 VEGF 合成，从而抑制肿瘤血管生成。VHL 基因相关肿瘤的突变的特征是肿瘤富含血管及 VEGF 高表达。富含血管的肿瘤如肝细胞肝癌、肾细胞癌，与 VHL 基因突变密切相关。

八、p53 通路及靶标：p53 介导的信号通路与细胞内其它通路间的联系十分复杂，在维持细胞正常生理功能中发挥重要作用。当 DNA 损伤或细胞增殖异常，p53 基因被激活，导致细胞周期停滞并启动 DNA 修复机制；若 DNA 损伤过度无法修复时，p53 可进一步激活下游促凋亡基因的转录，诱发 DNA 损伤的细胞凋亡。

p53 在肿瘤形成的复杂网络和调控体系中是实现肿瘤个体化治疗的重要突破口之一。

1、TP53 基因：与肿瘤相关性最高的基因之一（人 p53 基因成为 TP53），为重要的抑癌基因。目前很多肿瘤治疗通过调控 TP53 蛋白实现。

2、ATM 基因：ATM（共济失调毛细血管扩张症突变）基因属于 PI3K 家族成员，是 p53 的靶基因，是一种抑癌基因，在乳腺癌发生发展中起重要作用，散发性淋巴系统肿瘤可出现高频率的 ATM 基因杂合性缺失和核苷酸突变，其功能失活与散发性淋巴系统肿瘤的发病有关。

3、CDKN2A 基因：CDKN2A（细胞周期依赖性激酶抑制）基因是抑癌基因，编码两种周期抑制蛋白 p16INK4a 和 p14ARF，可通过 p16INK4a-CDK4/6-pRb 途径和 p14ARF-mdm2-p53 途径发挥细胞周期调控作用。CDKN2A 基因在许多恶性肿瘤中均存在变异，尤其与胰腺癌和黑色素瘤的发生有密切相关。

4、RB1 基因：RB1（视网膜母细胞瘤）基因是第一个被发现和鉴定的抑癌基因，通过与转录因子的相互作用而间接调节细胞周期。大量研究表明，RB1 基因的肿瘤抑制作用是通过其对细胞增殖、分化、细胞凋亡的调节来进行的，在多种肿瘤中，RB1 基因表达失调。

在几乎所有的肿瘤中，由于基因突变或蛋白过度磷酸化 RB 都处于失活状态，并启动 p53 诱导的凋亡通路，清除 RB 失活细胞，而 RB 失活而释放的自由因子 E2F1 是启动 p53 依赖的细胞凋亡的主要原因。E2F1 的靶基之一是 ARF，后者可负向调控 MDM2 介导的 p53 失活，促进细胞凋亡。

九、Wnt 通路及靶标：Wnt 的异常激活与癌症发生密切相关。约 90%散发性结肠癌患者可发生 Wnt 通路异常，主要由 APC 突变所致。

1、CTNNB1/ β -catenin 基因： β -catenin 突变与肿瘤发生密切相关，美国结肠癌发生 β -catenin 突变

/激活的比例>90%，乳腺癌 40–50%，肺癌 40%，前列腺癌 20%，黑色素瘤 30%，卵巢癌 50%，肝癌 30%，胃癌 25%，Wilms 瘤>50%。 β -catenin 可作为预后预测因子，高表达的 NSCLC 患者比低表达者预后差，5 年生存期较短， β -catenin 突变与肿瘤复发成正相关。

2、APC 基因：在 Wnt 通路中，APC 与人类肿瘤关系最为密切。APC 突变可导致 Wnt 通路异常，是结肠癌患者最常见的基因改变，往往同时伴有 KRAS 和 p53 突变。发生突变、早期未经正确治疗的结肠息肉一般均会发展为结肠癌。APC 突变与肿瘤患者疗效、预后密切相关。与 APC 突变型患者相比，野生型结肠癌患者接受 5-Fu 辅助化疗预后更好，死亡率降低。

3、CDH1 基因：上皮粘钙素基因 CDH1 编码的蛋白产物为钙粘附蛋白。该基因突变与遗传性胃癌（HDGC）密切相关，40% HDGC 患者发生 CDH1 突变，突变携带者发展为弥漫性胃癌的风险 70%，女性携带者发展为小叶乳腺癌的风险增加 20–40%。

十、JAK-STAT 通路及靶标：

JAK 是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶，迄今为止共发现有四个家族成员（JAK1、JAK2、JAK3、JAK4）。STATs 是 JAKs 的直接底物。能将信号直接传递到核内，调节特定基因 STAT1–6 的表达。该通路参与细胞生长、增殖、分化关系密切，参与造血和免疫等系统的信号转导。