

检测报告

实体瘤 78 基因检测（组织版）

实体瘤基因检测为个性化精准诊疗方案定制提供参考

**ANSWERS
FOR
CANCER**

CONTENT 报告目录

检测概览

基本信息

结果概览

检测结果及详细解析

变异检测结果及临床获益

其他获批本癌种药物提示

化疗药物有效性及毒副作用

变异相关临床试验

变异解析

附录

样本主要质控

检测方法与局限性

基因列表

肺癌重要基因变异临床意义

参考文献

检测概览

基本信息

受检者基本信息

受检者姓名:
性别:
年龄:
病理诊断*: 肺腺癌
用药史*: /
处方医师: /
医疗机构: /

样本基本信息

肿瘤样本编号:
肿瘤样本类型:
肿瘤样本采集部位: /
肿瘤样本采集日期:
样本接收日期:

注*: 以上受检者基本信息来自患者送检时提供信息，而非来自本次检测结果，本次检测不对此内容进行解读。

结果概览

项目分类

检测项目

检测结果

基因组变异检测结果

明确/潜在临床意义的变异

EGFR p.A767_V769dup ; TP53 p.Y205Wfs*41 ; EGFR

基因扩增

微卫星不稳定评估 (MSI)

微卫星不稳定评估 (MSI)

微卫星稳定型 (MSS)

NGS 质量控制评估结果

合格

检测人: 27号

审核人:



检测结果及详细解析

变异检测结果及临床获益

明确/潜在临床意义的基因变异（靶药）

基因	检测结果	突变频率/拷贝数	可能获益靶药	可能耐药靶药
EGFR NM_005228.3	c.2300_2308dup p.A767_V769dup exon20 非移码插入突变	30.50%	舒沃替尼*(I-A) Amivantamab-vmjw(I-A) AUY922(II-C) Pozotinib(II-C) BLU-451(II-C) GB263T(II-C) MCLA-129(II-C) Zipalertinib(II-C) 伏美替尼*(II-C) 奥希替尼*+JMT101(II-C) 奥希替尼 *+Necitumumab(II-C) YK-029A(II-C) 阿法替尼*+西妥昔单抗*(II-C) PLB-1004(II-C) 阿美替尼*(II-C) 奥希替尼*(II-D)	阿法替尼*(I-A) 厄洛替尼*(I-A) 吉非替尼*(I-A) 埃克替尼*(I-A)
TP53 NM_000546.5	c.614_617del p.Y205Wfs*41 exon6 移码突变	5.10%	MK-1775(II-C)	/

明确/潜在临床意义的基因变异（分型/预后）

基因	检测结果	突变频率/拷贝数	分型/预后提示
EGFR NM_005228.3	基因扩增	2.92	野生型 EGFR 基因扩增是三代 EGFR-TKIs 耐药机制之一 [PMID:28841389]。一项研究分析 79 名 EGFR 突变 NSCLC 患者阿美替尼治疗后样本；当作为初始治疗和二线治疗时，可能导致获得性耐药变异包括 EGFR 扩增 [J.annonc.2022.07.1140]。

MSI 微卫星不稳定检测结果

BIOMARKER	癌种	检测结果	免疫治疗相关意义
MSI	实体瘤	微卫星稳定型 (MSS)	微卫星稳定型 (MSS)，提示可能从免疫检查点抑制剂单药中获益较小。

注：免疫治疗疗效影响因子较多，需综合评估，用药谨遵医嘱。

其它获批本癌种药物提示（多靶点抑制剂、单抗类、激素类药物等）

依沃西单抗联合培美曲塞和卡铂，用于经表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（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非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗（NMPA 批准）。

重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨/顺铂（NP）化疗方案用于治疗初治或复治的Ⅲ～Ⅳ期非小细胞肺癌患者（NMPA 批准）。

安罗替尼单药适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非小细胞肺癌患者的治疗，对于存在 *EGFR* 基因突变或 *ALK* 阳性的患者，在开始本药治疗前应接受相应的靶向治疗后进展、且至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发（NMPA 批准）。

贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇用于不可切除、局部进展、复发或转移的非鳞状非小细胞肺癌患者的一线治疗（FDA,NMPA 批准）。

雷莫西尤单抗联合多西他赛用于治疗铂基化疗治疗中或治疗后发生进展的转移性非小细胞肺癌患者的治疗。若患者伴有 *EGFR* 或 *ALK* 突变，患者应在接受 FDA 批准的靶向治疗方案进展后使用雷莫西尤单抗（FDA 批准）。

Necitumumab 为一种表皮生长因子受体（EGFR）拮抗剂，**Necitumumab** 与吉西他滨和顺铂联用适用于治疗转移性鳞状非小细胞肺癌患者的治疗（限制使用：**Necitumumab** 不可用于非鳞状非小细胞肺癌患者）（FDA 批准）。

注：本模块药物筛选原则为获批于本癌种，但不以基因突变为匹配原则的多靶点抑制剂、单抗类药物及激素类药物等，请结合受检者临床资料谨慎用药。

肿瘤发生发展相关基因变异（临床意义不明）III类

基因	转录本号	变异类型/检测结果	外显子/内含子	核苷酸变化	氨基酸变化	突变频率 /拷贝数
----	------	-----------	---------	-------	-------	--------------

未检测出临床意义不明基因变异

注：1. 证据分级说明：根据 AMP/ASCO/CAP 相关指南[PMID: 27993330]，变异与其临床证据级别对应共分为 IV 类：其中 I 类（具有明确临床意义的变异）、II 类（具有潜在临床意义的变异）可同时涵盖靶药、分型、预后三个临床意义层面，共分为 ABCD 四个等级：I-A 级（FDA/NMPA 批准，或来自于 NCCN 指南等专业临床指南推荐），I-B 级（临床专家共识提示的较大规模临床研究（2 期具有良好结果或者 3 期进行中）），II-C 级（在其他癌种中的 A 级证据、大部分 1 期、2 期临床研究或已作为临床试验的筛选入选标准、或有多个小型研究支持），II-D 级（临床前研究、病例报道、小型临床研究中或其他更低级别证据及临床试验证据支持的潜在耐药基因位点）；III 类为临床意义不明变异尚无临床证据，或证据存在相互矛盾的。

2. FDA：美国食品药品监督管理局；NMPA：国家药品监督管理局；*标注的药物为 NMPA 批准的靶向药物。

3.“c.” 表示编码 DNA 序列，“p.” 表示蛋白序列。

4. 在 DNA 水平对某一突变位点的描述方式包括碱基位点，正常碱基，“>” 符号，突变碱基。

5. 突变频率：肿瘤样本检测的数据中，支持该基因位点变异的分子数占该位点总分子数的比例。突变频率可能因测序深度和肿瘤取样部位的不同存在差异。



化疗药物有效性及毒副作用

该部分为根据受检者的单核酸多态性（SNP）突变位点结合相关数据库，得出的关于受检者化疗药物有效性和毒副作用风险的用药提示，并且化疗药物的使用与受检者身体情况、既往治疗等情况密切相关，该内容仅供参考，用药请谨遵医嘱。

药物名称	基因位点	检测结果	证据等级	用药提示
伊立替康	UGT1A1 rs3064744	(TA)6/(TA)6 野生型	Level 1A	携带 (TA)6/(TA)6 (UGT1A1 *1/*1) 基因型的患者，相比于 (TA)6/(TA)7 (UGT1A1 *1/*28) 或 (TA)7/(TA)7 (UGT1A1 *28/*28) 基因型，可能需要提高药物剂量。
伊立替康	UGT1A1 rs4124874	GT 杂合型突变	Level 3	携带 GT (UGT1A1 *1/*60) 基因型的患者，相比于 TT (UGT1A1 *1/*1) 基因型，有较差药效。
伊立替康	UGT1A1 rs4148323	AG 杂合型突变	Level 3	携带 AG (UGT1A1 *1/*6) 基因型的患者，相比于 GG (UGT1A1 *1/*1) 基因型，可能需要较低的药物剂量。
伊立替康	UGT1A1 rs3064744	(TA)6/(TA)6 野生型	level 1A	携带 (TA)6/(TA)6 (UGT1A1 *1/*1) 基因型的患者，相比于 (TA)6/(TA)7 (UGT1A1 *1/*28) 或 (TA)7/(TA)7 (UGT1A1 *28/*28) 基因型，可能有较低的药物毒副风险。
伊立替康	UGT1A1 rs4148323	AG 杂合型突变	level 1B	携带 AG (UGT1A1 *1/*6) 基因型的患者，相比于 GG (UGT1A1 *1/*1) 基因型，可能有较高的药物毒副风险。
卡培他滨	DYPD rs1801159	CT 杂合型突变	Level 1A	携带 CT 基因型的肿瘤患者，相比 TT 基因型，药物毒副风险无变化。
卡培他滨	DYPD rs2297595	TT 野生型	Level 1A	携带 TT 基因型的肿瘤患者，相比 CT 或 CC 基因型，药物毒副风险无变化。
卡培他滨	DYPD rs3918290	CC 野生型	Level 1A	携带 CC 基因型的肿瘤患者，相比 CT 和 TT 基因型，可能有较低的药物毒副风险。
卡培他滨	DYPD rs55886062	AA 野生型	Level 1A	携带 AA 基因型的肿瘤患者，相比 AC 或 CC 基因型，可能有较低的药物毒副风险。
卡培他滨	DYPD rs67376798	TT 野生型	Level 1A	携带 TT 基因型的肿瘤患者，相比 AA 或者 AT 基因型，可能有较低的药物毒副风险。
氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康	UGT1A1 rs3064744	(TA)6/(TA)6 野生型	Level 1A	携带 (TA)6/(TA)6 (UGT1A1 *1/*1) 基因型的患者，相比于 (TA)6/(TA)7 (UGT1A1 *1/*28) 或 (TA)7/(TA)7 (UGT1A1 *28/*28) 基因型，可能有较低的药物毒副风险。
氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康	UGT1A1 rs4148323	AG 杂合型突变	Level 1B	携带 AG (UGT1A1 *1/*6) 基因型的患者，相比于 GG (UGT1A1 *1/*1) 基因型，可能有较高的药物毒副风险。
氟尿嘧啶类药物为基础的化疗方案	DYPD rs1801159	CT 杂合型突变	Level 1A	携带 CT 基因型的肿瘤患者，相比 TT 基因型，药物毒副风险无变化。
氟尿嘧啶类药物为基础的化疗方案	DYPD rs2297595	TT 野生型	Level 1A	携带 TT 基因型的肿瘤患者，相比 CT 或 CC 基因型，药物毒副风险无变化。
氟尿嘧啶类药物为基础的化疗方案	DYPD rs3918290	CC 野生型	Level 1A	携带 CC 基因型的肿瘤患者，相比 CT 和 TT 基因型，可能有较低的药物毒副风险。

氟尿嘧啶类药物为基础的化疗方案	<i>DPYD</i> rs55886062	AA 野生型	Level 1A	携带 AA 基因型的肿瘤患者，相比于 AC 或 CC 基因型，可能有较低的药物毒副风险。
氟尿嘧啶类药物为基础的化疗方案	<i>DPYD</i> rs67376798	TT 野生型	Level 1A	携带 TT 基因型的肿瘤患者，相比于 AA 或者 AT 基因型，可能有较低的药物毒副风险。
甲氨蝶呤	<i>UGT1A1</i> rs4148324	TT 野生型	Level 3	携带 TT 基因型的患者，相比于 GG 或 GT 基因型，有较高的药物清除率；然而也有结论不一致性研究。

注：1. 基因单核苷酸多态性与化疗药物相关性提示参考遗传药理学和基因组药理学 PharmGKB 数据库 (<http://www.pharmgkb.org>)，其证据等级划分依据如下：

Level 1A：由临床药理学实施联盟（CPIC）或遗传药理学指南认可；或者应用于国际遗传药理学研究网（PGRN）及其它主要卫生系统；

Level 1B：多项研究支持其与药物的相关性，且研究具有显著统计学差异；

Level 2A：多项研究支持其与药物的相关性，且该基因是已知的重要的功能明确的药物代谢基因；

Level 2B：多项研究支持其与药物的相关性，但其中一些研究无统计显著性或样本数量较少；

Level 3：单一研究支持有显著差异或多项研究但尚未达成一致结果支持其相关性；

N/A：未划分证据等级，参考具有统计显著性的研究结论。

2. 化疗药物毒副作用和有效性可能跟多基因相互作用有关，也会受到其它一些遗传或临床因素的影响，应综合考量。

变异相关临床试验 靶药

临床试验名称	试验阶段	相关变异
评估 YK-029A 片对比含铂双药化疗一线治疗 EGFR 20 号外显子插入突变的局部晚期或 转移性非小细胞肺癌患者的有效性和安全性的随机、开放、多中心的III期临床研究 CTR20230490	3 期	✓ EGFR 变异
试验地点：中国		
一项 II 期、多中心临床研究以评估 DZD9008 联合 AZD4205 在标准治疗失败、携带 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者中的安全性、耐受性及有效性 CTR20231074	3 期	✓ EGFR 变异
试验地点：中国		
评价 JFAN-1001 胶囊治疗局部晚期或转移性非鳞非小细胞肺癌患者的安全性、耐受性，药代动力学和抗肿瘤活性的单/多中心、开放性的 I/II 期临床试验 CTR20202654	3 期	✓ EGFR 变异
试验地点：中国		
SI-B001 Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in the Treatment of Recurrent Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. NCT05020769	2/3 期	✓ EGFR 变异
试验地点：中国		
A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) NCT03178552	2/3 期	✓ EGFR 变异
试验地点：中国;美国;日本等		
Phase II Umbrella Study Directed by Next Generation Sequencing (TRUMP) NCT03574402	2 期	✓ TP53 变异
试验地点：中国		

- 注：1. 本部分只展示与变异检测基因和癌种类型匹配的临床试验，不以基因/BIOMARKER 为筛选条件的临床试验可登录数据库查询；
 2. 我们定期根据临床试验进展更新数据库，可能会出现临床试验状态在数据库更新期间有部分信息不对等；
 3. 入组临床试验之前请登录美国临床药物试验网站：<http://www.clinicaltrials.gov>， 编号 NCT 码 和 中国药物试验登记与信息公示平台：<http://www.chinadrugtrials.cn> 试验编号 CTR 码，中国试验注册中心：<http://www.chictr.org.cn>，试验编号 ChiCTR 码进行查询和试验信息确认。

变异解析 基因

EGFR

基因变异: p.A767_V769dup

变异频率/拷贝数: 30.50%

临床获益

FDA 批准 Amivantamab-vmjw、Amivantamab-vmjw 联合卡铂和培美曲塞用于治疗 *EGFR* 基因 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌患者; NMPA 批准舒沃替尼用于治疗 *EGFR* 基因 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌患者。NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》(v3.2025) 推荐, 携带 *EGFR* 20 号外显子插入突变非鳞 NSCLC 使用 Amivantamab-vmjw 联合卡铂和培美曲塞(首选, 1类推荐)一线治疗; *EGFR* 20 号外显子插入突变的肺腺癌或鳞状细胞癌患者的后续治疗选择 Amivantamab-vmjw。2020 年 ASCO 会议发布的一项 II期临床试验 (ECOG-ACRIN5162,NCT03191149) 结果显示, 奥希替尼 (160mg/天) 在 *EGFR*20ins 突变的 NSCLC 患者 (n=21) 中耐受较好, 具有临床活性, 客观缓解率 (ORR) 为 25% (4 名 PR, 1 名 CR), 疾病控制率为 85%, 12 名 (60%) 疾病稳定 (SD), 中位缓解时间 (mDOR) 为 5.7 个月, mPFS 为 9.7 个月 [ASCO 2020, Abstract 9513]。在一项针对中国肺癌患者的研究中发现, 6 例接受奥希替尼一线或二线治疗的 *EGFR* 20ins 的 NSCLC 患者中, 4 例 (67.7%) 患者部分缓解 (PR), 2 例患者 (33.3%) 疾病稳定 (SD), 疾病控制率 100%。中位 PFS 为 6.2 个月 [PMID:31208370]。真实世界研究回顾性报道 *EGFR*-20 外显子突变 NSCLC 患者的治疗方式, 分析 175 例患者, 突变主要有插入(59.3%), 复制(28.1%), 插入缺失(7.7%)和 T790M (4.5%)。插入和复制主要位于近环 (密码子 767-771, 83.1%), 远环(771-775, 13%), 3.9% 在 C-螺旋(761-766)。主要共突变包括 *TP53*(61.8%) 和 *MET*扩增(9.4%), 一线治疗包括化疗(33.8%), 化学免疫治疗(18.2%), 奥希替尼(22.1%), *Pozotinib* (9.1%), 莫博赛替尼 (6.5%), 单独免疫治疗(3.9%) 和 Amivantamab (1.3%), 化学免疫治疗 DCR 为 66.2%, 奥希替尼 55.8% , *Pozotinib*64.8% , 莫博赛替尼 76.9%。中位 OS 分别为 19.7, 15.9, 9.2 和 22.4 个月。新的 20 外显子靶向药物(TKIs 和双特异性抗体)治疗似乎能使患者存活优于化疗+/-免疫治疗[WCLC 2022.Abstract.EP08.02-060]。一项多中心 2 期研究 (NCT03414814) 中, 携带 *EGFR* 20 号外显子插入突变的晚期 NSCLC 患者标准化疗失败后, 每天接受 80 mg 奥希替尼治疗。在第 1 阶段招募的 15 例患者中, 最佳反应通常是疾病稳定 (73.3%), 未达到第 1 阶段阈值 (客观缓解≥2/15)。截至数据截止日期, 2 例患者仍在治疗中。中位 PFS 和 OS 分别为 3.8 (95% CI = 1.7-5.5) 个月和 6.5 (95% CI = 3.9-未达到) 个月。≥3 级不良事件包括贫血、高钙血症和肺炎 (各 13.3%), 以及乏力、股骨骨折、碱性磷酸酶升高、高钾血症、骨痛和氮质血症 (各 6.7%)。在血浆中检测到的预先存在的 *EGFR* C797S 突变限制了奥希替尼的疗效。结论 每天 80 mg 奥希替尼在携带 *EGFR* 20 号外显子插入突变的晚期 NSCLC 中疗效有限, 主要是疾病稳定, 安全性可接受[PMID:38986212]。II 期临床数据显示携带 *EGFR* 20 号外显子插入突变的 NSCLC 患者可能对 Hsp90 抑制剂 AUY922 敏感 [ASCO 2015, Abstract 8015]。一项旨在评估 luminespib (AUY922) 在 *EGFR*20ins 突变 NSCLC 患者中的活性的 II期临床试验 (NCT01854034) 中, 纳入 29 名患者, ORR 为 17%, 中位 PFS 为 2.9 个月, 中位 OS 为 13 个月, 38% 的患者达到部分缓解或疾病稳定, 与 luminespib 相关的最常见的毒性反应是腹泻、视觉变化和疲劳 (分别占 83%、76%、45%)。本研究达到了其主要终点, 表明 Luminespib 可能是 *EGFR* 20ins 的晚期 NSCLC 患者的一种积极疗法 [PMID:30351341]。一项多队列、多中心II期临床研究 (ZENITH20) (NCT03318939) 中, 评估了 *Pozotinib* 治疗携带 *EGFR*20 号外显子插入突变 NSCLC 患者亚组的安全性和有效性。共纳入 115 例患者, ORR 为 14.8%(95%CI8.9-22.6%), DCR 为 68.7%(95%CI59.4-77.0%), 中位 DOR 为 7.4 个月; 17 例患者达到确认部分缓解 (PR), 5 例患者为未确认的 PR, 62 例 (53.9%) 患者疾病稳定 (SD); 75 例 (65%) 患者的肿瘤缩小且中位 PFS 为 4.2 个月; 88 例可评估患者中, ORR 为 19.3%, 未确认患者的 ORR 为 25%。获得应答的患者主要携带 *EGFR*20 号外显子 M766 和 D770 之间的插入突变 (8/44; 18.2%) [AACR 2020, Abstract CT081;ASCO 2020, Abstract 9514]。2021 年 WCLC 会议报道, 一项临床研究共收集 31 例 *EGFR* Exon 20ins (n=23) 或 *HER2* Exon 20ins(n=8) NSCLC 患者接受 *Pozotinib* 治疗, 客观缓解率(ORR)为 31%, 疾病控制率(DCR)为 79%, mPFS 和 mOS 分别为 5.7 和 7.6 个月, 作者认为 *Pozotinib* 在携带 *EGFR* 或 *HER2* EX20 插入突变的 NSCLC 患者中具有临床活性[WCLC 2021, Abstract P50.06]。一项 1/2 期临床试验 (NCT05241873) 的 1 期证据显示, BLU-451 单药在治疗 *EGFR*Ex20ins 阳性 NSCLC 重度预处理患者中具有临床活性, 包括 CNS 活性, 总体耐受性良好[ASCO 2023, Abstract 9064]。GB263T 在晚期 *EGFR*m NSCLC 患者中的 1/2 期研究 (NCT05332574) 中, 截至 2023 年 12 月 31 日, 共有 15 例患者接受了治疗。所有患者之前都接受过第三代 *EGFR*-TKI 和铂类化疗。在 14 例可评估反应的患者中, 观察到 2 例 PR 和 6 例 SD。对于在第三代 *EGFR*-TKI 治疗后进展的 *EGFR* 敏感突变患者亚群, 在 1260/1680mg 的治疗有效剂量下 (N=7), 确认的 ORR 为 28.6% (2/7)。3 例在第三代 *EGFR*-TKI 后出现 cMET 变异的患者表现出明显的临床益处 (2 例 PR 和 1 例持久 SD), 在数据截止时治疗时间最长超过 12 个月 (840mg)。结论: GB263T 在治疗剂量 (1260-1680mg) 下对先前接受过大剂量治疗的 *EGFR*m NSCLC 患者显示出良好的安全性和有前景的疗效[ESMO 2024,Abstract 1272P]。一项正在进行的 MCLA-129 治疗非小细胞肺癌患者的 1/2 期研究 (NCT04930432), 包括 *MET*14 号外显子跳跃 (*MET*ex14) 突变 (队列 A)、*EGFR* 20 号外显子插入 (外显子 20ins) 突变 (队列 B) 和致敏性 *EGFR*突变 (队列 C) 的患者。截至 2023 年 5 月 26 日, 中国有 217 例入选患者接受了 MCLA-129 治疗。截止数据为 2023 年 11 月 24 日。最常见的治疗突发不良事件 (TEAE) 是输注相关反应 (71.9%)、低白蛋白血症 (54.8%)、中性粒细胞计数下降 (46.1%) 和白细胞计数降低 (40.1%)。TEAE 大多在 1-2 级。51.6% 和 39.2% 的患者报告了≥3 级 TEAE 和与药物相关的 TEAE。215 例 NSCLC 患者中有 176 例是可评估的。队列 A、B 和 C 的确认的客观缓解率为 30.50%。

解率 (ORR) 分别为 43.5%、28.6% 和 21.8%。特别是队列 A 中既往接受 MET TKI 的患者，ORR 为 37.5%，疾病控制率 (DCR) 为 93.8%。总体疗效如表所示。结论：MCLA-129 在携带 METex14、EGFR 外显子 20ins 和致敏性 EGFR 突变的 NSCLC 患者中表现出强大而持久的抗肿瘤活性，具有可控的安全性 [ASCO 2024, Abstract 8604]。一项 1/2a 期临床试验 (NCT04036682) 显示，Zipalertinib (CLN-081, TAS6417) 在治疗 EGFR20ins NSCLC 患者中显示抗肿瘤活性，28/73(38.4%) 可评估响应的患者中观察到经证实的 PR，mPFS 为 10 个月；100 mg BID 的剂量下，在 16/39(41%) 可评估响应的患者中观察到经证实的 PR，mPFS 为 12 个月 [PMID:37384848]。来自 Zipalertinib 队列 C 的 EGFR ex20ins 突变型非小细胞肺癌患者的 2b 期 REZILIENT1 研究 (NCT04036682) 数据，这些患者在接受 amivantamab 治疗后出现进展。截至 2024 年 3 月 29 日的数据截止日期 (DCO)，共有 45 例患者入组。≥10% 的患者发生的治疗相关不良事件 (TRAEs)。TRAE 导致剂量减少和停药的各 3 例 (7%)。在 DCO 时，30 例患者可评估缓解 (至少 2 例患者在治疗评估或 PD/死亡)，其中 1 例 (3%) 完全缓解 (CR)，11 例 (37%) 部分缓解 (PR)，15 例 (50%) 疾病稳定 (SD)。ORR 为 40%，疾病控制率 (CR+PR+SD) 为 90%。中位反应持续时间尚无法估算，中位无进展生存期为 9.7 个月。结论：这是首次系统地描述了一种新的不可逆和选择性 EGFR ex20ins TKI 在接受过 amivantamab 治疗的携带 EGFR ex20in 突变的非小细胞肺癌患者中的抗肿瘤活性。在这种对 amivantamab 耐药的情况下，zipalertinib 显示出有希望的疗效，与单独使用铂类化疗后进展的患者相似，并且具有可控的安全性 [ESMO 2024, Abstract 1254MO]。伏美替尼被纳入 EGFR-20 外显子插入突变的晚期 NSCLC 突破性治疗药物程序，且在 1 期研究的初步结果中，该药物展示了抗肿瘤活性 [Annals of Oncology abstracts 1210P]。回顾性单臂分析研究结果发现接受伏美替尼治疗的患者中 14 名获得 PR，6 名疾病进展 (ORR: 70.0%，DCR: 100%)，所有患者靶向病变处肿瘤缩小，中位 PFS 为 10.2 月，中位 DOR 为 8.5 月；不同组疗效的分析结果表明伏美替尼组的中位 PFS 和中位 OS 均比奥希替尼组长；且伏美替尼与 EGFR 20 号外显子插入突变的结合活性最好。以上结果表明伏美替尼可能因其与 EGFR ex 20 ins 的良好结合活性而对携带 EGFR ex 20 ins 的晚期 NSCLC 患者具有良好的临床疗效 [ASCO 2023, Abstract e21084]。1b 期临床研究 (NCT04448379) 表明，奥希替尼联合 JMT101 在治疗 EGFR20insNSCLC 患者和脑转移中显示出抗肿瘤活性，纳入 121 例患者，ORR 为 36.4%，mPFS 为 8.2 个月，mDOR 尚未达到。在铂类难治性亚组中 (n=53)，确认 ORR 为 34.0%，mPFS 为 9.2 个月，mDOR 为 13.3 个月。在不同 20ins 变体和颅内病变更中观察到反应。颅内 DCR 为 87.5%，颅内 ORR 为 25% [PMID:37308490]。2019 年 ASCO 会议公布了奥希替尼联合 necitumumab (EGFR 单抗) 治疗 EGFR-TKI 耐药后患者的 I 期研究结果；在 3 代 EGFR-TKI 治疗进展后患者中，双药联合的 ORR 为 13% (4/30, 4 位均为 T790M 阳性)；其中 T790M/C797S 共突变患者的 ORR 为 50% (2/4)，mPFS 为 6.4 个月；EGFR 20ins 患者的 ORR 为 50% (2/4)，mPFS 为 5.3 个月 [ASCO 2019, Abstract 9057]。一项 YK-029A 治疗携带 EGFR 20 号外显子插入突变的晚期癌症患者的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的 1 期试验 (NCT05767866)，安全性分析包括 108 例患者。未观察到剂量限制性毒性，也未达到最大耐受剂量。共有 28 例 EGFR ex20ins 突变的治疗初期患者被纳入剂量扩展，26 例患者被纳入疗效分析。根据独立审查委员会的评估，客观有效率为 73.1% (95%CI: 52.21%-88.43%)，疾病控制率为 92.3% (95%CI: 74.87%-99.05%)。结论：YK-029A 在携带 EGFR 突变的 NSCLC 患者中具有可控的安全性和耐受性，在未经治疗的 EGFR ex20ins 突变患者中具有良好的抗肿瘤活性 [PMID:37776953]。临床研究报道，阿法替尼联合西妥昔单抗用于接受过含铂双药化疗或 EGFR-TKIs 治疗的携带 EGFR 基因 20 号外显子插入突变的 4 名 NSCLC 患者，其中 3 名患者 (包括 1 例携带 p.Asn771_His773dup 突变、1 例同时携带 EGFR-p.Ser768_Asp770dup 和 EGFR 基因扩增、1 例携带 p. Ala767_Val769dup 突变) 的肿瘤病灶显著缩小，达到部分缓解，另 1 例携带 EGFR-p.His773dup 突变患者病情稳定，平均 PFS 为 5.4 个月 (最短 2.7 个月，最长 17.6 个月) [PMID:29702285]。2023 年 AACR 会议公布了靶向非小细胞肺癌 EGFR 20INS 突变的抑制剂 PLB-1004 的首次人体试验数据。试验招募了 65 例患者，其中有 26 例携带 20 INS 突变的患者完成了肿瘤评估，确认的 ORR 是 57.7% (15/26)，DCR 是 100% (26/26) [AACR 2023, Abstract CT102]。一项回顾性研究收集了 8 例携带不常见 EGFR 突变的 IA2-IIIA 期 NSCLC 患者，其中，5 例、1 例和 2 例患者分别携带 G719X/L861Q/S768I、20 号外显子插入突变和其他突变，接受阿美替尼治疗。数据截止时，中位随访时间为 18.9 个月，只有 1 例携带 EGFR 20 号外显子插入突变的患者经历纵隔淋巴结复发。未观察到 CNS 复发。DFS 尚未达到，总人群的 1 年和 2 年 DFS 率分别为 100% 和 80%。对于 I 期患者，2 年 DFS 率为 100%。在阿美替尼治疗期间，未报告 ≥3 级不良事件，没有发现新的安全信号或问题。2 例 (25%) 患者出现药物相关不良反应，表现为皮疹 (1/8, 12.5%) 和咳嗽 (1/8, 5.5%)。结论：本研究表明阿美替尼在不常见 EGFRm 的 NSCLC 术后辅助治疗中的有良好疗效，以及出色的安全性 [WCLC 2024, Abstract EP.O7E.07]。

NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》(v3.2025) 指出，多数携带 EGFR 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌患者不能从 EGFR-TKIs 治疗中获益。

变异解析

EGFR 基因编码的蛋白第 767 位到 769 位氨基酸重复。该突变为 EGFR 基因 20 号外显子插入突变，C-螺旋末端 (第 A767 至 C775 位氨基酸) 发生插入突变后，插入的残基在 C-螺旋末端形成一个“楔子”导致结合 ATP 的“口袋”，导致 EGFR 激活但不增加对 ATP 竞争性的 EGFR-TKI 的亲和性，所以对该类药物不敏感 [PMID:24353160; PMID:24285021]。

基因简介

EGFR 基因编码具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白，属于表皮生长因子受体 (HER/ERBB) 家族成员。EGFR 与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡抑制有关。

TP53

基因变异: p.Y205Wfs*41

变异频率/拷贝数: 5.10%

临床获益

WEE1抑制剂 MK1775 单药以及与吉西他滨、顺铂或卡铂联合用于晚期实体瘤患者的Ⅰ期研究结果显示，在可评估疗效的 176 例患者中，94 例（53%）疾病稳定，17 例（10%）达到部分缓解。*TP53*突变患者（n=19）的反应率为 21%，而 *TP53*野生型患者的反应率为 12%（n=33）(NCT00648648) [PMID:27601554]。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阶段。这些治疗方法包括 SGT-53、ALT-801、MK-1775 以及 Alisertib 等，它们在晚期实体肿瘤的治疗中表现出一定的疗效。MK-1775 是一种 Wee1 酪氨酸激酶抑制剂，Wee1 蛋白可以调控 G2 期细胞周期检查点。

变异解析

*TP53*基因编码的蛋白在第 205 位氨基酸开始发生了移码突变。受检者样本携带的 *TP53*-p.Y205Wfs*41 突变是移码突变。移码突变会导致提前产生终止密码子，编码截短的蛋白产物，可能影响蛋白的功能。

基因简介

*TP53*是一种肿瘤抑制基因，其突变或缺失会导致基因组不稳定和细胞过度增殖。*TP53*基因编码肿瘤抑制蛋白，参与多种细胞应激、调节靶基因，诱导细胞周期停滞、细胞凋亡、衰老、DNA 修复和代谢改变。*p53*蛋白在正常细胞中低表达，在恶性肿瘤中高表达。

EGFR

基因变异: 基因扩增

变异频率/拷贝数: 2.92

临床获益

野生型 *EGFR*基因扩增是三代 *EGFR-TKIs* 耐药机制之一[PMID:28841389]。一项研究分析 79 名 *EGFR*突变 NSCLC 患者阿美替尼治疗后样本；当作为初始治疗和二线治疗时，可能导致获得性耐药变异包括 *EGFR*扩增[J.annonc.2022.07.1140]。

变异解析

*EGFR*基因发生拷贝数增加，在样本中拷贝数为 2.92。*EGFR*基因扩增通常会导致 *EGFR*蛋白表达水平升高，导致下游 RAS/RAF/MAPK、PI3K/AKT/mTOR 和 STAT 信号通路的激活，提示 *EGFR*基因扩增促进肿瘤的发生和进展 [PMID:20887192]。

基因简介

*EGFR*基因编码具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白，属于表皮生长因子受体（HER/ERBB）家族成员。*EGFR*与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡抑制有关。

附录

样本主要质控

类别	质控条目	数值	质控标准
病理评估	肿瘤细胞占比(%) ¹	50	≥10
DNA 质量评估	DNA 总量(ng) ²	2079	≥50
测序质量评估	平均测序深度(X) ³	3476.46	≥500
	深度≥0.2×测序深度占比(%) ⁴	97.2	≥85
	GC 含量(%) ⁵	44.43	[40-60]
	碱基质量 Q30 占比(%) ⁶	96.45	≥80
总体质量评估 ⁷		合格	

- 注：1.肿瘤细胞占比：经泛生子医学检验所病理医师HE染色评估，该样本中肿瘤细胞占比。如样本不满足泛生子医学病理评估所需条件，则用NA表示，此时可能存在肿瘤细胞占比不符合质控标准的风险。
2. DNA总量：送检样本提取的DNA总量。
3. 平均测序深度：目标基因每个碱基被测到的平均次数，组织样本通常统计去除重复测序片段后的有效测序深度。
4. 深度 $\geq 0.2 \times$ 测序深度占比：测序深度 $\geq 20\%$ 平均测序深度的位点占所有目标检测位点的比例，反映测序质量的均一性。
5. GC含量：在DNA 4种碱基中，鸟嘌呤（G）和胞嘧啶（C）所占的比率。
6. 碱基质量Q30占比：测序数据中碱基质量在Q30以上（即错误率在千分之一以下）的占比。
7. 总体质量评估：结合以上参数进行综合评估，采取短板效应，分为合格、警戒（风险预警）和不合格三个等级。质量警戒或不合格都可能会影响此次检测的准确性和敏感性。

检测方法与局限性

检测方法说明

实体瘤 78 基因检测（组织版）利用探针杂交捕获技术和高通量测序（NGS）方法检测 78 个基因的外显子区和部分内含子区域；检测结果包含：点突变、短片段插入缺失突变、拷贝数变异及基因融合等变异类型；为泛实体瘤个性化精准诊疗提供分子分型、预后评估、靶向用药等参考信息。

实体瘤 78 基因检测（组织版）检测性能中分析灵敏度即最低检出限（LOD）：用药相关热点 SNV Indel 变异低至 1%，SV 变异类型低至 1%。

参考基因组为 GRCh37/hg19，变异命名原则参考 HGVS 规则。

局限性说明

- 任何与患者护理和治疗选择有关的决定都应基于治疗医生的独立判断，并应考虑到与患者有关的所有信息，包括但不限于患者和家族史、直接体检和其他测试。泛生子不负责与测试结果有关的诊断、预后或治疗的医学判断。
- 本检测适用于检测指定基因 DNA 水平的变异，不涉及 DNA 甲基化、RNA 水平或蛋白水平的检测。
- 基于二代测序(NGS)数据的变异检测可能受到多种因素的影响，包括福尔马林固定、DNA 降解和低肿瘤纯度限制敏感性。此外，在基因组中难以准确检测的区域中，如同源序列或低复杂度区域，基因变异检测的准确性可能受影响。
- 肿瘤存在异质性，局部的组织样本可能无法反应病灶部位整体的变异情况，因此本次报告只对本次送检样品负责。
- 本款检测临床应用之前以行业规范的性能确认方法进行了基本性能指标的确认，不能排除存在低于检测下限的变异可能性。
- 本报告对于基因变异的解析基于权威指南，已发表文献和公开数据库等，随着肿瘤相关临床研究的推进或数据库的更新，变异解析可能发生变化。
- 基因拷贝数增加主要有局部扩增和多倍化两种情况。受临床研究进展的限制，目前本报告仅提供对于局部扩增事件的检测，即仅检测目标基因拷贝数相对于所在染色体的平均拷贝数显著增加的现象。
- 本产品是使用杂交捕获技术进行检测，在序列特异性差或高 GC 区域，覆盖度和深度会受影响。断点位于这些区域的结构变异事件的检测灵敏度降低，存在漏检的风险。另外断点位于扩增区域的结构变异事件，如果扩增和结构变异是在两个不同的等位基因上，结构变异信号被压缩，存在漏检的风险。
- 本检测报出的突变可能包括体细胞突变(非遗传性)，胚系突变(遗传性)。检测结果会通过数据库和专有算法进行胚系突变的过滤，如果对于特定报出突变仍怀疑是胚系突变，可根据临床需求进行单独的胚系对应样本检测验证。
- 当肿瘤细胞含量较低时，检测基因拷贝数变化的灵敏度可能受影响。

基因列表

点突变、插入、缺失变异 SNV、Indels (75 个基因)

AKT1	ALK	APC	AR	ATM	ATR	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CCND1	CD274
CDH1	CDK4	CDK6	CDKN2A	CHEK1	CHEK2	CTNNB1	DDR2	EGFR	ERBB2	ERBB3	ERBB4
ESR1	EZH2	FANCA	FBXW7	FGF19	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FLT3	GNA11	GNAQ
GNAS	HDAC2	HRAS	IDH1	IDH2	JAK2	KDR	KIT	KRAS	MAP2K1	MDM2	MET
MLH1	MRE11A	MSH2	MSH6	MYC	NF1	NRAS	NTRK1	NTRK2	NTRK3	PALB2	PDGFRA
PIK3CA	PIK3R1	PMS2	POLD1	POLE	PTEN	RB1	RET	SMAD4	STK11	TERT	TP53
TSC1	TSC2	VHL									

扩增 CNV (10 个基因)

CCND1	CDK4	CDK6	EGFR	ERBB2	FGFR1	MDM2	MET	MYC	PIK3CA
-------	------	------	------	-------	-------	------	-----	-----	--------

融合 SV (12 个基因)

ALK	EGFR	FGFR1	FGFR2	FGFR3	LTK	NRG1	NTRK1	NTRK2	NTRK3	RET	ROS1
-----	------	-------	-------	-------	-----	------	-------	-------	-------	-----	------

化疗药物相关单核苷酸多态性位点 (9 个)

DPYD	rs67376798	DPYD	rs3918290	DPYD	rs55886062	DPYD	rs2297595
------	------------	------	-----------	------	------------	------	-----------

DPYD	rs1801159	UGT1A1	rs3064744	UGT1A1	rs4124874	UGT1A1	rs4148324
------	-----------	--------	-----------	--------	-----------	--------	-----------

UGT1A1	rs4148323
--------	-----------

免疫治疗相关 BIOMARKER

微卫星不稳定性 MSI

肺癌重要基因变异临床意义

基因	解析
ALK	FDA 和 NMPA 批准克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼用于治疗 <i>ALK</i> 阳性非小细胞肺癌患者；NMPA 还批准伊鲁阿克、依瑞阿克用于治疗 <i>ALK</i> 阳性非小细胞肺癌患者。 NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐 <i>ALK</i> 重排阳性的 NSCLC 患者使用阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼、塞瑞替尼、克唑替尼、恩沙替尼作为一线和后续治疗方案（阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼、恩沙替尼在一线治疗中均为首选）（具体的推荐方案、推荐剂量及用药方式，请详询指南）；推荐洛拉替尼（2A 类推荐）作为检出耐药突变（如 <i>ALK</i> -p.G1202R 或 p.L1196M（p.G1202R+p.L1196M 复合突变除外）的、接受阿来替尼、布格替尼、塞瑞替尼、洛拉替尼治疗进展后的 <i>ALK</i> 重排阳性 NSCLC 患者的后续治疗方案。 NCCN《中枢神经系统肿瘤临床实践指南》推荐 <i>ALK</i> 重排阳性的 NSCLC 脑转移患者使用洛拉替尼（2A 类推荐）、塞瑞替尼（2A 类推荐）、阿来替尼（2A 类推荐）、布格替尼（2A 类推荐）、克唑替尼（2B 类推荐）进行治疗。
BRAF	FDA 批准曲美替尼联合达拉非尼用于治疗 <i>BRAF</i> -p.V600E 突变的实体瘤患者（不适用于结直肠癌患者）。 FDA 批准曲美替尼联合达拉非尼、Binimetinib 联合 Encorafenib 用于治疗 <i>BRAF</i> -p.V600E 突变的非小细胞肺癌。 NMPA 批准达拉非尼联合曲美替尼用于治疗 <i>BRAF</i> -p.V600 的非小细胞肺癌患者。 NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐，携带 <i>BRAF</i> -p.V600E 突变的 NSCLC 患者使用达拉非尼+曲美替尼（2A 类推荐，首选）、Binimetinib+Encorafenib（2A 类推荐，首选）用于一线治疗或后续治疗，对达拉非尼+曲美替尼治疗不耐受的患者推荐使用维莫非尼（2A 类推荐）、达拉非尼（2A 类推荐）用于一线治疗。
EGFR	FDA 批准吉非替尼、厄洛替尼、达可替尼、奥希替尼、厄洛替尼联合雷莫西尤单抗、Lazertinib 联合 Amivantamab-vmjw、Amivantamab-vmjw 联合卡铂和培美曲塞用于治疗 <i>EGFR</i> 基因 19 号外显子缺失或者 <i>EGFR</i> -p.L858R 的非小细胞肺癌患者，批准阿法替尼用于治疗 <i>EGFR</i> 非耐药突变的非小细胞肺癌患者；NMPA 批准吉非替尼、厄洛替尼、达可替尼、奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼、贝福替尼、瑞厄替尼、佐利替尼用于治疗 <i>EGFR</i> 基因 19 号外显子缺失或者 <i>EGFR</i> -p.L858R 的非小细胞肺癌患者，批准阿法替尼、埃克替尼用于治疗 <i>EGFR</i> 基因敏感突变的非小细胞肺癌患者。 FDA 批准奥希替尼用于治疗 <i>EGFR</i> -p.T790M 突变的非小细胞肺癌患者；NMPA 批准奥希替尼、伏美替尼、阿美替尼、贝福替尼、瑞齐替尼、瑞厄替尼、利厄替尼用于治疗 <i>EGFR</i> -p.T790M 突变的非小细胞肺癌患者。 FDA 批准 Amivantamab-vmjw 用于治疗 <i>EGFR</i> 基因 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌患者；NMPA 批准舒沃替尼用于治疗 <i>EGFR</i> 基因 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌患者。 NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐 <i>EGFR</i> -p.L858R、 <i>EGFR</i> -19del 突变的 NSCLC 患者使用奥希替尼（首选）、奥希替尼联合培美曲塞联合（顺铂或卡铂）（非鳞）、Amivantamab-vmjw+Lazertinib、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼（以上药物均为 1 类推荐）、厄洛替尼联合雷莫西尤单抗（2A 类推荐）、厄洛替尼联合贝伐珠单抗（2A 类推荐）一线治疗，还推荐使用 Amivantamab-vmjw+卡铂+培美曲塞（非鳞，首选，1 类推荐）、奥希替尼（2A 类推荐）、Amivantamab-vmjw+Lazertinib（2A 类推荐）作为后续治疗方案；推荐奥希替尼用于 <i>EGFR</i> -p.L858R、 <i>EGFR</i> -19del 突变 NSCLC 患者辅助治疗（具体的推荐方案、推荐剂量及用药方式，请详询指南）；携带 <i>EGFR</i> -p.S768I、 <i>EGFR</i> -p.L861Q、 <i>EGFR</i> -p.G719X 突变的 NSCLC 患者推荐使用阿法替尼（首选）、奥希替尼（首选）、吉非替尼、厄洛替尼、达可替尼（以上药物均为 1 类推荐）一线治疗，对于非鳞 NSCLC 患者后续治疗推荐奥希替尼（以上药物均为 2A 类推荐）；携带 <i>EGFR</i> 20 号外显子插入突变非鳞 NSCLC 使用 Amivantamab-vmjw 联合卡铂和培美曲塞（首选，1 类推荐）一线治疗； <i>EGFR</i> 20 号外显子插入突变的肺腺癌或鳞状细胞癌患者的后续治疗选择 Amivantamab-vmjw。 <i>EGFR</i> -p.A763_Y764insFQEA 突变与 TKI 治疗敏感性相关， <i>EGFR</i> -p.A763_Y764insLQEA 与一代和三代 TKI 治疗敏感性相关；推荐奥希替尼用于接受厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼或达可替尼、厄洛替尼联合贝伐珠单抗、厄洛替尼联合雷莫西尤单抗治疗后进展的、携带 <i>EGFR</i> -Thr790Met 突变的转移性 NSCLC 患者的后续治疗。 NCCN《中枢神经系统肿瘤临床实践指南》推荐，携带 <i>EGFR</i> 敏感突变的 NSCLC 脑转移患者可以使用奥希替尼（2A 类推荐）、脉冲式厄洛替尼（2A 类推荐）、阿法替尼（2B 类推荐）、吉非替尼（2B 类推荐）进行治疗。
ERBB2	FDA 批准德曲妥珠单抗用于治疗不可切除或转移性 HER2 阳性(IHC3+)实体瘤患者。 FDA 和 NMPA 分别批准德曲妥珠单抗（Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki）用于治疗 <i>ERBB2</i> 激活突变的非小细胞肺癌患者。 NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》指出，当患者接受靶向治疗但肿瘤仍在进展时，对肿瘤再次进行基因检测可对下一步的治疗进行指导：对于携带 <i>EGFR</i> 敏感突变且正接受 EGFR TKI 治疗的患者，采用适当的方法检测

	<p>p.T790M, 若未发现该突变, 对其它的耐药机制 (<i>MET</i>扩增, <i>ERBB2</i>扩增) 进行检测也可指导患者下一步的治疗。推荐德曲妥珠单抗(首选)、恩美曲妥珠单抗(其他推荐)作为<i>ERBB2</i>突变阳性治疗进展的NSCLC患者的后续治疗(指南提示:致癌或可能致癌的<i>ERBB2</i>突变可参阅oncokb.org)。</p> <p>NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐德曲妥珠单抗用于HER2过表达(IHC 3+)、晚期或转移性NSCLC患者的后续治疗方案(具体的推荐方案、推荐剂量及用药方式,请详询指南)。</p>
<i>FGFR1</i>	NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐, Erdafitinib是携带 <i>FGFR</i> 变异的转移性非小细胞肺癌患者的可用治疗方案(指南提示:致癌/可能致癌 <i>FGFR</i> 突变可参阅oncokb.org)。
<i>FGFR2</i>	
<i>FGFR3</i>	NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐,厄达替尼是携带 <i>FGFR</i> 变异的转移性非小细胞肺癌患者的可用治疗方案(指南提示:致癌/可能致癌 <i>FGFR</i> 突变可参阅oncokb.org)。
<i>KRAS</i>	FDA批准Sotorasib、Adagrasib用于治疗KRAS-p.G12C突变的非小细胞肺癌患者。NMPA批准氟泽雷塞、格索雷塞用于携带KRAS p.G12C突变,且至少接受过一种系统性治疗的晚期非小细胞肺癌成人患者。 NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐Sotorasib或Adagrasib作为治疗KRASG12C突变阳性NSCLC患者疾病进展后的后续治疗方案(2A类推荐);在讨论中提到携带KRAS突变的非小细胞肺癌(NSCLC)患者较KRAS野生型患者总生存期较短。NCCN《中枢神经系统肿瘤临床实践指南》推荐,Adagrasib(2A类推荐)或Sotorasib(2B类推荐)治疗携带KRAS p.G12C突变的NSCLC脑转移患者。
<i>MET</i>	FDA批准Capmatinib(卡马替尼)、Tepotinib(特泊替尼)用于治疗 <i>MET</i> 基因外显子14跳跃突变的非小细胞肺癌患者; NMPA批准赛沃替尼、谷美替尼、伯瑞替尼、特泊替尼、卡马替尼用于治疗 <i>MET</i> 基因外显子14跳跃突变的非小细胞肺癌患者。NMPA批准伯瑞替尼用于治疗携带 <i>MET</i> 扩增的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。 NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》指出,当患者接受靶向治疗但肿瘤仍在进展时,对肿瘤再次进行基因检测可对下一步的治疗进行指导:对于携带EGFR敏感突变且正接受EGFR TKI治疗的患者,采用适当的方法检测p.T790M,若未发现该突变,对其它的耐药机制(<i>MET</i> 扩增, <i>ERBB2</i> 扩增)进行检测也可指导患者下一步的治疗。携带 <i>MET</i> 基因14号外显子跳跃突变的晚期NSCLC患者一线或后线治疗推荐卡马替尼(2A类推荐,首选)、特泊替尼(2A类推荐,首选)、克唑替尼(2A类推荐)(具体的推荐方案、推荐剂量及用药方式,请详询指南); <i>MET</i> 基因高水平扩增的晚期NSCLC患者可以从克唑替尼、卡马替尼、特泊替尼治疗中获益(指南指出:高水平 <i>MET</i> 扩增的定义是不断演变的,并且可能根据检测方法而有所不同。对于基于NGS的结果,≥10的拷贝数与高水平 <i>MET</i> 扩增一致;对于EGFR突变的NSCLC患者进展检出 <i>MET</i> 扩增,使用上述药物同时继续奥希替尼治疗可行)。 NCCN《中枢神经系统肿瘤临床实践指南》推荐,卡马替尼、特泊替尼治疗携带 <i>MET</i> 基因14号外显子突变的NSCLC脑转移患者(2A类推荐)。
<i>NRG1</i>	FDA已批准zenocutuzumab-zbc0用于治疗携带 <i>NRG1</i> 基因融合的晚期不可切除或转移性非小细胞肺癌成年患者。NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐,Zenocutuzumab-zbc0作为携带 <i>NRG1</i> 基因重排的晚期或转移性非小细胞肺癌的后续治疗方案(2A类推荐)。
<i>NTRK1</i>	NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐,在一一线全身治疗前或治疗期间发现 <i>NTRK</i> 基因重排的NSCLC患者可以从拉罗替尼、恩曲替尼、瑞普替尼的一线或后续治疗中获益。
<i>NTRK2</i>	
<i>NTRK3</i>	FDA和NMPA批准恩曲替尼、拉罗替尼用于治疗 <i>NTRK</i> 基因融合且没有已知获得性耐药突变的实体瘤患者。FDA批准瑞普替尼用于 <i>NTRK</i> 基因融合的实体瘤成人和12岁及以上儿童患者,且患者为局部晚期或转移性或手术切除可能导致严重发病率,治疗后进展或没有令人满意的替代疗法。
<i>RET</i>	FDA批准塞普替尼用于治疗 <i>RET</i> 融合阳性的实体瘤患者。 FDA和NMPA批准塞普替尼、普拉替尼用于治疗 <i>RET</i> 融合阳性的非小细胞肺癌患者。 NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐,普拉替尼(首选,2A类推荐)、塞普替尼(首选,1类推荐)作为携带 <i>RET</i> 基因重排的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一线治疗方案,后续治疗方案推荐卡博替尼(2A类推荐)。 NCCN《中枢神经系统肿瘤临床实践指南》推荐,塞普替尼治疗 <i>RET</i> 重排阳性的NSCLC脑转移患者(2A类推荐)。
<i>ROS1</i>	FDA和NMPA批准克唑替尼、恩曲替尼、瑞普替尼用于治疗 <i>ROS1</i> 阳性非小细胞肺癌患者。NMPA批准安奈克替尼、他雷替尼用于 <i>ROS1</i> 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者。 NCCN《非小细胞肺癌临床实践指南》推荐,检出 <i>ROS1</i> 基因重排的NSCLC患者使用恩曲替尼、克唑替尼、瑞普替尼作为一线和后续治疗方案(恩曲替尼、克唑替尼、瑞普替尼在一线治疗中均为首选),还推荐洛拉替尼作为后续治疗方案(均为2A类推荐)(具体的推荐方案、推荐剂量及用药方式,请详询指南)。瑞普替尼是耐药突变的一种治疗选择,如 <i>ROS1</i> p.G2032R。

NCCN《中枢神经系统肿瘤临床实践指南》推荐，ROS1 阳性的 NSCLC 脑转移患者使用克唑替尼（2B 类推荐）进行治疗。



参考文献

1. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):841-849. [PMID:28841389]
2. M. Tian,Z. Lu,S. Chen. 1014P Resistance landscape to almonertinib in EGFR-mutated NSCLC. *[J.annonc.2022.07.1140]*
3. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):4-23. [PMID:27993330]
4. Zofia Piotrowska, Yating Wang, Lecia V. Sequist, et al. ECOG-ACRIN 5162: A phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *ASCO 2020, Abstract 9513.* [ASCO 2020, Abstract 9513]
5. Fang W, Huang Y, Hong S, et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC cancer,* 2019, 19(1): 595.[PMID:31208370]
6. G. Mountzios, D. Planchard, G. Metro. EP08.02-060 How Do Oncologists Treat Patients with EGFR Exon-20 Mutant NSCLC Outside of Clinical Trials? Updated Analysis From the European EXOTIC Registry. *WCLC 2022.Abstract.EP08.02-060.* [WCLC 2022.Abstract.EP08.02-060]
7. Kim YJ, Kim S, Kim TM, et al. A phase II study of osimertinib in patients with NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion: A multicenter trial of the Korean Cancer Study Group (LU17-19). *Lung Cancer.* 2024 Jul 3;194:107870. [PMID:38986212]
8. Activity of AUY922 in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertions.[ASCO 2015, Abstract 8015]
9. Piotrowska Z et al. Activity of the Hsp90 inhibitor luminespib among non-small-cell lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions.*Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(10):2092-2097.[PMID:30351341]
10. CT081 - Poziotinib activity and durability of responses in previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients - a Phase 2 study.2020 AACR. [AACR 2020, Abstract CT081]
11. Xiuning Le. Poziotinib shows activity and durability of responses in subgroups of previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients.[ASCO 2020, Abstract 9514]
12. A. Prelaj, A. Bottiglieri, et al. First-Line Therapy in NSCLC harbouring EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation. Hunting for the Best Candidate. *WCLC 2021, Abstract P50.06.* [WCLC 2021, Abstract P50.06]
13. Danny Nguyen, Elaine Shum, Christina S Baik, et al. Emerging phase 1 data of BLU-451 in advanced NSCLC with EGFR exon 20 insertions.[ASCO 2023, Abstract 9064]
14. YANG J J, et al. 1272P Updated results from a first-in-human, phase I/II study of GB263T, a novel EGFR/cMET/cMET tri-specific antibody, in patients with advanced EGFR-mutated (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology,* 2024, 35: S813.[ESMO 2024,Abstract 1272P]
15. Wang, Jie, et al. Efficacy and safety of MCLA-129, an EGFR/c-MET bispecific antibody, in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).(2024): 8604-8604.[ASCO 2024,Abstract 8604]
16. Piotrowska Z, Tan DS, Smit EF, et al. Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Zipalertinib Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertions. *J Clin Oncol.* 2023;41(26):4218-4225.[PMID:37384848]
17. Passaro A, Yu H A, Nguyen D, et al. 1254MO Safety and anti-tumour activity of zipalertinib in NSCLC patients (pts) with EGFR exon 20 insertion (ex20ins) mutations who received prior amivantamab. *Annals of Oncology,* 2024, 35: S803-S804.[ESMO 2024,Abstract 1254MO]
18. B. Han, C. Zhou,L.WU et al. Preclinical and preliminary clinical investigations of furmonertinib in NSCLC with EGFR exon 20 insertions (20ins).[Annals of Oncology abstracts 1210P]
19. Xiao Zhang, Guoxing Feng, Baoxing Liu, et al. Clinical efficacy analysis of furmonertinib and structural insights into sensitivity to diverse TKIs for NSCLC with EGFR exon 20 insertion.[ASCO 2023, Abstract e21084]
20. Zhao S, Zhuang W, Han B, et al. Phase 1b trial of anti-EGFR antibody JMT101 and Osimertinib in EGFR exon 20

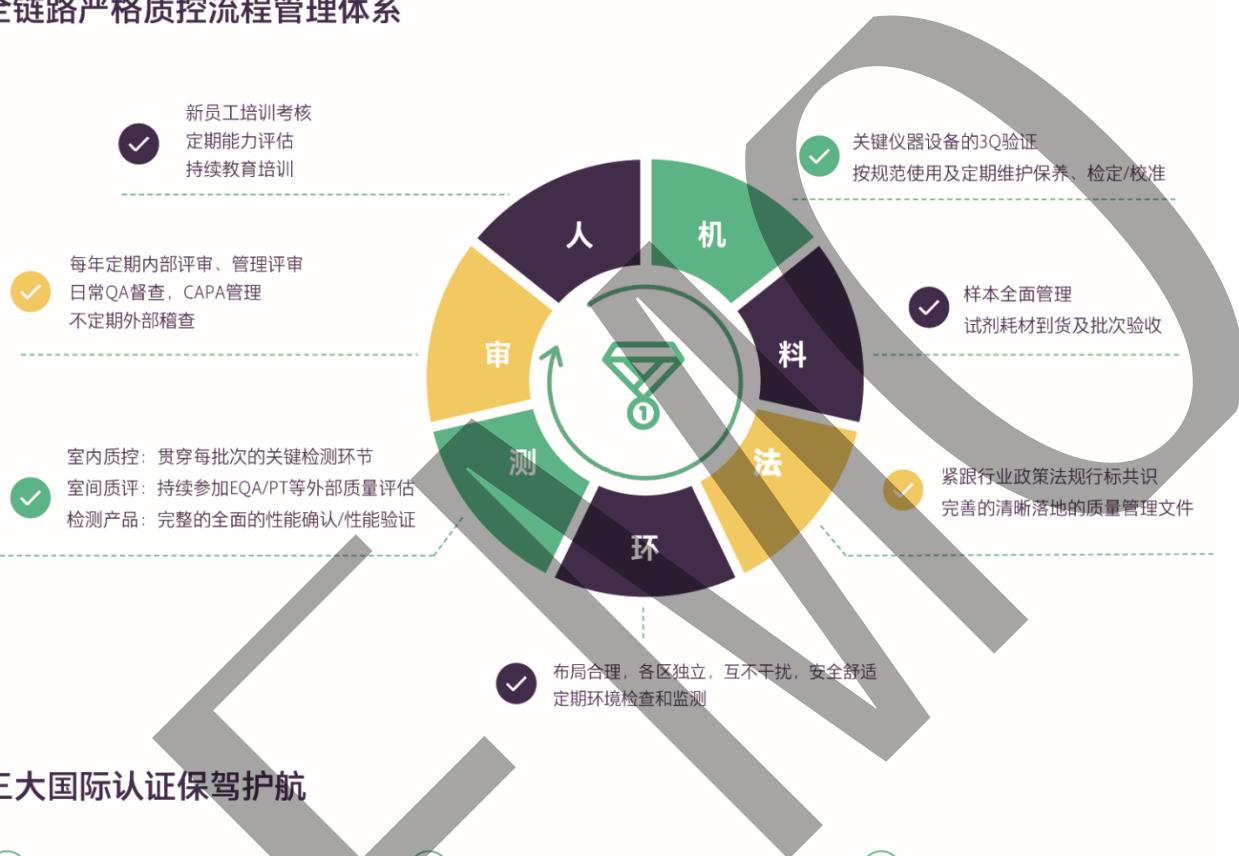
insertion-positive non-small-cell lung cancer. Nat Commun. 2023;14(1):3468. [PMID:37308490]

21. Riess J W, Groshen S G, Reckamp K L, et al. Osimertinib (Osi) plus necitumumab (Neci) in EGFR-mutant NSCLC: An ECTCN California cancer consortium phase I study.[ASCO 2019, Abstract 9057]
22. Duan J, Wu L, Yang K, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of YK-O29A in Treatment-Naive Patients With Advanced NSCLC Harboring EGFR Exon 20 Insertion Mutations: A Phase 1 Trial. J Thorac Oncol. 2023 Sep 28:S1556-0864(23)02259-1.[PMID:37776953]
23. van Veggel B, de Langen AJ, Hashemi SMS et al. Afatinib and Cetuximab in Four Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2018; 13: 1222-1226.[PMID:29702285]
24. Yang J, Wu Y, Huang M, et al. Abstract CT102: Interim results of a first-in-human, dose escalation and expansion study of PLB-1004, an irreversible inhibitor of exon 20 insertion mutations in patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer Research, 2023, 83(8_Supplement): CT102-CT102.[AACR 2023, Abstract CT102]
25. Adjuvant Aumolertinib in Patients with Completely Resected, Stage IA2-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer with Uncommon EGFR Mutations. WCLC 2024, Abstract EP.07E.07.[WCLC 2024, Abstract EP.07E.07]
26. Yasuda H, Park E, Yun CH et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. Sci Transl Med 2013; 5: 216ra177.[PMID:24353160]
27. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. Ann Oncol 2014; 25: 126-131.[PMID:24285021]
28. Leijen S, van Geel RM, Pavlick AC, et al. Phase I Study Evaluating WEE1 Inhibitor AZD1775 As Monotherapy and in Combination With Gemcitabine, Cisplatin, or Carboplatin in Patients With Advanced Solid Tumors. J Clin Oncol. 2016;34(36):4371-4380.[PMID:27601554]
29. da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer. Annu Rev Pathol 2011; 6: 49-69.[PMID:20887192]

公司简介

泛生子是中国领先的癌症精准医疗科创型企业，专注癌症基因组学的研究和应用，提供癌症早期筛查、诊断与监测、药物研发服务等覆盖癌症全周期的产品与服务，致力于将创新基因组学技术，应用于与癌症相关的诊断、治疗，最终战胜癌症。

● 全链路严格质控流程管理体系



● 三大国际认证保驾护航



CAP认证



CLIA认证



ISO15189认可



官方订阅号



官方视频号



知乎机构号