

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 Miahael 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室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 ERCC 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。
BRCA 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 BRCA 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 <u>3 型 β 微球蛋白</u> 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

<p>TYMS基因的mRNA表达与抗代谢类药物应用</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>RRM基因的mRNA表达与盐酸吉西他滨的临床应用</p>	<p>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）。</p>	<p>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。</p>
<p>STMN的基因mRNA表达与抗微管类药物应用</p>	<p>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。</p>	<p>STMN1（Stathmin，又称oncoprotein18）基因编码的STMN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STMN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。</p>
<p>TopoII α 基因的mRNA表达与依托泊苷的临床应用</p>	<p>1、↓依托泊苷疗效差（耐药）。2、↑依托泊苷疗效好。</p>	<p>TopoII介导DNA解结和解旋，为抗肿瘤药物的重要作用靶点，TopoII抑制剂通过直接作用TopoII或仅与双链DNA中的一条链结合以影响TopoII功能。TopoII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（TopoII）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。TopoII α酶活性降低或表达水平降低都会造</p>

		成 TopoII 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 β 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 VEGFR 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。

<p>HER-2 基因的 mRNA 表达与靶向药物的临床应用</p>	<p>1、↓ 靶向类药物疗效差，部分耐药。2、↑ 靶向类药物敏感。</p>	<p>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。</p>
<p>IGF-1R 基因的 mRNA 表达与靶向药物的临床应用</p>	<p>1、↓ 靶向类药物疗效差。2、↑ 靶向类药物敏感。</p>	<p>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。</p>
<p>UGT1A 基因多态性与伊立替康临床应用</p>	<p>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</p>	<p>UGT1A 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 UGT1A 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</p>

		UGT1A1 UGT1A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	携有 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)者无复发时间和无疾病生存期延长。	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发, 术后 ER(雌激素受体)阳性患者 PO此药 5 年为辅助内分泌治疗的金标准。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, 他莫昔芬结构与雌激素相似, 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基因拷贝数与赫赛汀的临床应用	1、过度表达者生存期短。2、无过度表达者生存期较长。	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。赫赛汀联合化疗(如紫杉醇+环磷酰胺+赫赛汀较单纯使用紫杉醇+环磷酰胺)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。

<p>CYP19A基因多态性与芳香化酶抑制剂的临床应用</p>	<p>CYP19A1基因 rs4646(G/T)突变患者接受芳香化酶抑制剂治疗疗效显著。反之疗效不佳。</p>	<p>CYP19A是芳香化酶的编码基因,CYP19A的基因多态性对芳香化酶抑制剂在治疗乳腺癌时的疗效有很大的影响作用。即携带CYP19A基因 rs4646(G/T)突变患者的治疗效果显著优于无突变者。芳香化酶是雌激素合成过程中的一个关键酶,芳香化酶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,来曲唑和阿那曲唑是第三代芳香化酶抑制剂类药物。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。</p>
<p>HER-2蛋白表达与雌激素抑制剂的临床应用</p>	<p>HER-2/nou(c-erbB2) 蛋白水平升高,雌激素抑制剂敏感性较低。</p>	<p>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,对激素类药物的治疗的敏感性较低,且其生存时间较短。专家提示:在乳腺癌的激素治疗过程中,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。激素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。醋酸甲地孕酮是孕酮类药物,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。</p>
<p>CA125蛋白水平与六甲密胺的临床应用</p>	<p>CA-125在 0-10u/ml 六甲密胺治疗效果较好</p>	<p>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。</p>

		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%。
--	--	-----------------------------------

(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
		TYMS TTF-1		
	培美曲塞	DPYD TYMS	基因多态性	全血
		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
		ALK ROS1	基因融合	

PIK3CA E9, E20。

Lung CHX 能克方案

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
	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个体化治疗靶标检测**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个体化治疗靶标检测**提高方案**：通过检测肿瘤组织中十四种基因 mRNA表达水平和 UGT1A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, HER2/NEU, IGF1R等基因 mRNA表达水平，UGT1A基因多态性。

3、NSCLC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，VEGF蛋白浓度。

4、NSCLC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。

(二) 小细胞肺癌 () 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
	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
	吉西他滨	RRM1		
	依托泊苷	TOP2A		
	伊立替康	UGT1A1	基因多态性	全血

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 UGT1A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 VEGFR1 VEGFR2 KIT、HER2/NEU IGF1R等基因 mRNA表达水平，UGT1A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。

、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 吉西他滨	TUBB3	mRNA表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
		RRM1		
	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 VEGFR1 VEGFR2 VEGFR3	mRNA表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块

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
	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

	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-Colonfije 可菲方案

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
	5-Fu、卡培他滨	TYMS		
	伊立替康	UGT1A1	基因多态性	
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 VGEFR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 TVMSEGFR PDGFR VEGFR1 VGEFR2 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、粉防已碱、塞来昔布。

(五) 乳腺癌个体化治疗靶标检测系统方案

药物 NCCN2012		检测靶标	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	铂类	ERCC1		
		ERCC1 ERCC2 XRCC1 GSTP1	基因多态性	全血

		GSTM1		
	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	TYMS	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
	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 UGT1A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：ERCC1BRCA1RRM1TYMSTUBB3STMN1ITOP2AHER2/NEU EGFR PDGFR VEGFR1 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
	吉西他滨	RRM1		
	5-Fu 卡培他滨	TYMS		
		DPYD TYMS	基因多态性	全血
	表阿霉素	TOP2A	mRNA表达水平	手术组织/活检组织/石蜡切片/蜡块
靶向药物	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 TYMS TUBB3 STMN1 EGFR等基因 mRNA表达水平。

2、头颈部癌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，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 VEGFR1 VEGFR2 KIT、HER2/NEU IGF1R等基因 mRNA表达水平。

3、头颈部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、头颈部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）：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
	5-Fu 卡培他滨	TYMS	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、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	基因体细胞突变
		KRAS E2 E3 BRAF E15 PIK3CA E9 E20	
	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 UGT1A 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；UGT1A 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 UGT1A 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 VEGFR1 VEGFR2 KIT、HER2/NEU IGF1R 等基因 mRNA 表达水平；UGT1A 基因多态性。

3、食管癌/胃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、食管癌/胃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）：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。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/976241001103010230>