

# 肿瘤全景基因检测

## 500+ 基因

### ■ 项目简介

恶性肿瘤的发生是癌基因和抑癌基因功能失衡的结果，与基因突变损伤有关。肿瘤全景基因检测是为肿瘤患者设计的顶级基因检测项目，采用高通量测序技术，一次展现 500 多个肿瘤相关基因的突变全景，全面精准分析患者的基因变异状态，包括基因突变、插入缺失、基因融合、拷贝数变异，综合评估患者的肿瘤突变负荷 (TMB)，微卫星不稳定性 (MSI), PD-1/PD-L1 药效相关基因，能辅助医生为患者制定最佳的个性化治疗方案，覆盖靶向用药、免疫治疗、化疗药物用药指导和遗传风险评估。

### ■ 基因列表

检测基因类别	检测相关意义
<b>细胞分裂增殖等相关通路</b>	
丝裂原活化蛋白激酶信号通路基因	BRAF 抑制剂维罗非尼 (Vemurafenib)、达拉非尼 (Dabrafenib) 及 MEK 抑制剂曲美替尼 (Trametinib)、Cobimetinib 已被 FDA 批准用于相关疾病的治疗；此外，部分生长因子受体抑制剂也可用于该通路相关疾病的治疗。
PI3K/AKT/mTOR 信号通路基因	mTOR 信号通路目前已成为肿瘤治疗的重要药物靶点之一，相关的治疗药物依维莫司 (Everolimus) 及替西罗莫司 (Temsirolimus) 已被 FDA 批准用于晚期肾细胞癌的治疗。
eIF4E、p70 S6 激酶调节信号通路	该通路的靶向药物主要有 mTOR 抑制剂，如 FDA 批准的替西罗莫司 (Temsirolimus)、依维莫司 (Everolimus) 等。
G 蛋白偶联受体信号通路基因	G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 是细胞表面蛋白中最大的一个家族，在胞外信号向胞内转导过程中起到重要作用。目前已在卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等中发现 GPCRs 的高表达。超过 50% 的临床药物以及正在研发的药物均以 GPCRs 作为靶点。
SAPK/JNK 信号级联通路基因	JNK 是 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N terminal kinase, JNK)，也被称为应激活化蛋白激酶 (stress activated protein kinase, SAPK)。JNK/ p38MAPK 信号通路的激活参与了不同刺激所致的一些常见的恶性肿瘤细胞凋亡的启动，包括胃癌、肺癌、乳腺癌。
受体酪氨酸激酶信号通路基因	目前，以酪氨酸激酶为靶点的药物研究是癌症治疗中十分活跃的领域之一，尤其多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，索拉非尼 (Sorafenib)、舒尼替尼 (Sunitinib) 及凡德他尼 (Vandetanib) 等药物已被 FDA 批准用于相关肿瘤治疗。
<b>细胞周期相关通路</b>	
磷脂酰肌醇信号通路基因	磷脂酰肌醇途径是 G 蛋白偶联受体的信号转导通路中的一种途径，不仅与正常细胞的生长、分化、凋亡等多种生物学效应有关，更在肺癌、结直肠癌等肿瘤的发生、发展、转移等方面发挥重要作用。靶向蛋白激酶 C (PKC) 的肿瘤药物目前处于临床研发阶段。
细胞周期信号通路基因	CDK4/6 抑制剂 Palbociclib 已被 FDA 批准用于转移性乳腺癌的治疗。此外，目前最常用的抗肿瘤药物是直接损伤细胞 DNA 的化疗药物，而细胞中存在的细胞周期检测点及 DNA 修复机制是影响化疗药物疗效及造成耐药的主要因素。

检测基因类别	检测相关意义
<b>免疫相关通路</b>	
免疫相关信号通路基因	对于免疫检查点抑制分子如 CTLA4 及 PD-1 进行阻断是肿瘤免疫治疗的有效策略之一，免疫检查点抑制剂 Ipilimumab、Nivolumab 已被 FDA 批准用于相关疾病的治疗。
<b>炎症相关通路</b>	
TGF- $\beta$ 信号通路基因	TGF- $\beta$ 在肿瘤组织中起复杂的双向作用，在肿瘤早期，TGF- $\beta$ 作为上皮细胞生长负调节剂抑制肿瘤生长，而在肿瘤进展期或晚期，则起到促进肿瘤生长作用。
NF- $\kappa$ B 信号通路基因	硼替佐米是用于抑制 NF- $\kappa$ B 活化的蛋白酶抑制剂，被 FDA 批准用于多发性骨髓瘤的治疗。
Jak-STAT 信号通路基因	目前有大量针对 JAK/STAT 通路的靶向研究，主要以 JAKs 和 STATs 为治疗靶点。JAK 抑制剂 Ruxolitinib、Tofacitinib 已被 FDA 批准用于相关疾病的治疗。
<b>侵袭和转移相关通路</b>	
细胞骨架调节及运输信号通路基因	在黑色素瘤、肝癌、结肠癌、肺癌、睾丸生殖细胞癌、头颈部鳞状上皮细胞癌、胰导管腺癌及炎性乳腺癌中，发现有 Rho 蛋白的表达异常，且与预后不良密切相关。在以细胞骨架为靶点的抗肿瘤药物的研究中，主要针对微丝及微管，通过抑制其蛋白活性，进而影响其生物学功能。
细胞结构及微环境信号通路基因	通过 VEGF 诱导血管的形成，通过分泌 TGF $\beta$ 而抑制免疫细胞的增殖，通过表达相应的受体如 CCR5 等趋化位于其他器官中的趋化因子，从而引起肿瘤的转移，通过合成并分泌金属基质蛋白酶（MMPs），使得肿瘤更具有侵袭性。通过 CDH1 基因的失活而低表达或者不表达 E-cadherin，降低细胞黏附性，使得细胞更具有运动性。目前，靶向 VEGF 的单克隆抗体贝伐单抗被批准用于多种实体瘤的治疗。
<b>血管生成相关通路</b>	
VEGF 和血管生成信号通路基因	在乳腺癌、非小细胞肺癌、大肠癌、前列腺癌等肿瘤中发现 VEGF 及其受体、MMP、HIF 的过表达。因此，血管内皮生长因子及相关信号转导通路是许多抗肿瘤靶向药物的靶标。一些抗体类药物如抗 VEGF 抗体 - 贝伐单抗（Bevacizumab），VEGFR2 酪氨酸激酶抑制剂如乐法替尼（Lenvatinib）、阿帕替尼（Apatinib），及小分子抑制剂如舒尼替尼（Sunitinib）、索拉非尼（Sorafenib）等已被 FDA 批准用于相关癌症的治疗。
<b>基因组不稳定相关通路</b>	
DNA 损伤修复信号通路基因	p53 突变的细胞中，DNA 损伤后不能通过 p53 的介导进入 G1 停滞和 DNA 修复，因此 DNA 受损的细胞可进入增殖阶段，最终导致恶性肿瘤发生。目前，在多种肿瘤中发现有 p53 基因变异，针对 p53 与 DNA 损伤修复信号通路的相关药物正在研究之中。
核受体信号通路基因	在乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等多种肿瘤中发现高水平的核受体（NR）。核受体作为调控基因表达的关键因素，可作为药物的作用靶点。
<b>能量代谢相关通路</b>	
细胞代谢信号通路基因	针对能量代谢相关信号及分子的靶向药物正广泛应用于临床。经典的致癌信号通路常和能量代谢通路交联，如 PI3K/AKT 和 mTOR 通路，信号通路抑制和能量限制联合治疗已成为热门治疗方案。

检测基因类别	检测相关意义
<b>凋亡抑制相关通路</b>	
死亡受体信号通路基因	死亡受体介导细胞凋亡的途径主要是通过 TNFR、TRAIL、Fas/FasL 诱导的，各途径主要是通过跨膜受体将信号由胞外传递到胞内，衔接蛋白与受体结合后，再与执行蛋白结合，进而诱导细胞凋亡。
细胞凋亡信号通路基因	在淋巴瘤、黑色素瘤、胃癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌和结肠癌等多种肿瘤中，均发现相关基因的突变、甲基化或表达异常。靶向抑制剂如 Bcl-2 抑制剂 Navitoclax 和 Obatoclax 等已进入 II-III 期临床试验，Oblimersen 也被广泛用于肺癌、黑色素瘤等相关临床试验研究。
自噬信号通路基因	自噬对肿瘤生长有两面性，随肿瘤进展不同阶段，所起的作用也不相同。在肿瘤发生早期，自噬发挥肿瘤抑制作用；肿瘤中晚期，自噬则发挥促进肿瘤细胞生长、存活的作用。
<b>肿瘤干细胞相关通路</b>	
Hippo 信号通路基因	Hippo 信号通路在胚胎发育中对细胞的生长分化、组织器官大小和体积以及成体干细胞特性的维持和自稳态的保持等方面具有重要作用，同时与 Wnt 信号通路、Notch 信号通路等密切相关，在肿瘤（如肺癌、结直肠癌、乳腺癌、肝癌等）的发生、发展过程中也起到关键作用。
干细胞标记和分化信号通路基因	研究表明，LIF/JAK/STAT3 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与胚胎干细胞的自我更新和多潜能性以及肿瘤的发生有密切关系，在多种肿瘤中发现与胚胎发育相关的 Wnt、Notch 和 Hedgehog 等信号途径的异常活化。
Wnt 信号通路基因	Wnt 在正常成熟的细胞中处于关闭状态，但在人类肿瘤特别是消化系统肿瘤中常发现 Wnt 信号的异常激活。目前靶向 Wnt 信号通路的药物如 LGK-974、Vantictumab 等大多处于早期临床试验阶段。
Notch 信号通路基因	研究发现，多种肿瘤与 Notch 信号通路活性的改变相关，但表现形式不一。Notch 信号通路对皮肤癌、肝癌表现为抑癌作用，而对脑肿瘤、乳腺癌则起促癌作用。靶向 Notch 信号通路的药物有包括针对 Notch 受体及配体的单抗类药物及针对转录活化复合体的抑制剂等。
Hedgehog 信号通路基因	靶向 Hh 信号通路的药物包括 Shh 抑制剂、Smo 抑制剂、乙醇脱氢酶 7(Adh7) 及 Gli 转录抑制剂等。靶向 SMO 的抑制剂是研究的热点，其中 Vismodegib 已被 FDA 批准用于转移皮肤基底细胞癌的治疗。
<b>表观遗传相关通路</b>	
表观遗传变化信号通路基因	肿瘤发生过程最常见的表观遗传学改变为抑癌基因启动子区 CpG 岛的甲基化，甲基化沉默相关基因表达可以影响相关肿瘤信号通路。表观遗传组学已成为肿瘤个体化治疗的新靶标，很多表观遗传学改变也可作为化疗药的敏感性标志物。表观遗传药物也已用于临床治疗，如 DNA 甲基转移酶抑制剂 Decitabine 和组蛋白去乙酰化酶抑制剂 Vorinostat(SAHA) 已用于肿瘤的治疗。

## ■ 检测意义

1. 全面系统分析患者肿瘤发生发展相关基因的各种变异；
2. 全面评估患者的肿瘤突变负荷（TMB）和微卫星不稳定性（MSI）；
3. 指导靶向治疗用药、化疗用药的选择和优化；
4. 指导制定辅助免疫治疗方案。

## ■ 适用人群

1. 所有初诊实体肿瘤患者；
2. 所有多线治疗失败的实体肿瘤患者。

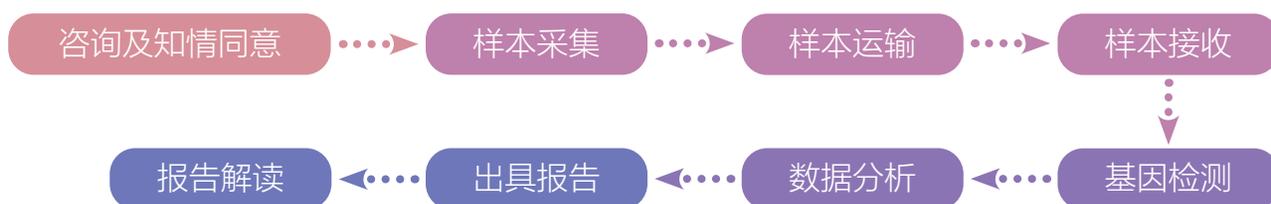
## ■ 样本要求

1. **血液样品**：静脉采血 10ml，游离 DNA（cfDNA）专用采血管，若室外温度在 4-26℃ 范围内，可常温送检。（夏季加冰袋）
2. **新鲜组织样品**：穿刺或手术切除肿瘤组织（ $> 0.1 \text{ cm}^3$ ）置于有标签的冻存管内，加入 1ml 福尔马林固定液，常温（冷藏亦可）送检；
3. **石蜡包埋组织块或组织切片**：白片 10 张或蜡卷 10 个（组织面积  $> 0.25 \text{ cm}^2$ ），常温送检。

## ■ 检测方法

探针捕获法建库，二代高通量测序结合生物信息学分析。

## ■ 服务流程



检测周期为 **6-10 天**