



桐树基因
TONGSHU GENE
选择桐树 | 因为专业

封面故事-免疫治疗的
真实世界数据出炉

1

研究速递-中国免疫治
疗的真实世界数据

9

研究速递- bTMB与
NSCLC免疫治疗疗效

13

综述-肿瘤微环境
与免疫治疗

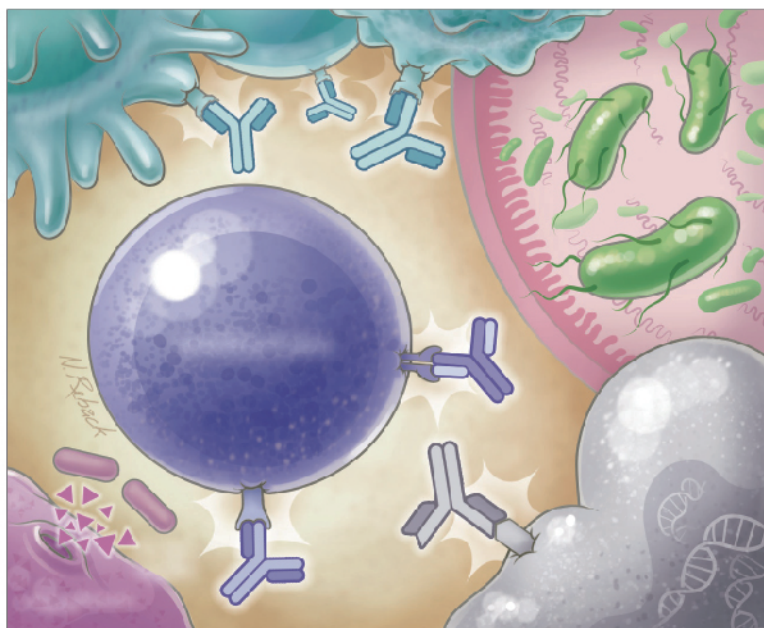
18

综述-改善检查点
抑制剂的疗效

23

桐树文章- EGFR突变
与ALK融合共存

27



桐树 精准医学期刊

选择桐树 | 因为专业

上海桐树生物科技有限公司（常州桐树生物科技有限公司）专注于肿瘤基因检测领域，具有按照国际标准搭建的临床基因检测实验中心，目前已形成基于高通量基因测序技术与生物信息分析的ctDNA精准检测体系，实现了对肿瘤无创、准确、动态的基因分析，为临床提供精准用药、疗效监测、术后复发监测、风险预测和早期检测等咨询服务。

2019年第3期 5~6月

主办：上海桐树生物科技有限公司 总第3期

上海市宝山区园康路300号B-C栋5楼
www.tongshugene.net

封面故事~免疫治疗的真实世界数据出炉

高 TMB 晚期 NSCLC 患者的 MOS 期更长

Research

JAMA | Original Investigation

Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic Database

Gaurav Singal, MD; Peter G. Miller, MD, PhD; Vineeta Agarwala, MD, PhD; Gerald U. PhD; Gaurav Kaushik, PhD; Daniel Backenroth, PhD; Anala Gossal, PhD, MPH; Garrett M. Frampton, PhD; Aracelis Z. Torres, PhD, MPH; Erik M. Lehnert, PhD; David Bourque, BS; Claire O'Connell, BS; Bryan Bowser, BS; Thomas Caron, BS; Ezra Baydur, BS; Kathi Seidl-Rathkopf, PhD; Ivan Ivanov, MS; Garrett Alpha-Cobb, PhD; Ameet Guria, BS; Jie He, PhD; Shannon Frank, BS; Allen C. Nunnally, JD; Mark Bailey, MS; Ann Jaskiw, BS; Dana Feuchtbaum, BS, MBA; Nathan Nussbaum, MD; Amy P. Abernethy, MD, PhD; Vincent A. Miller, MD

将全面基因组测序分析（CGP）与临床结果联系起来的数据集或许可以加速精确医学的发展。近日，JAMA 杂志发表了一项最新研究，结合真实世界患者的电子病历（EHR）和 Foundation Medicine 的 CGP 数据，探索非小细胞肺癌（NSCLC）患者特征和肿瘤基因组与临床结果之间的关联。结论指出，以 20 mutations/Mb 为界，高 TMB 晚期 NSCLC 患者经 PD-1/PD-L1 治疗的中位总生存期（OS）达 16.8 个月，接近低 TMB 患者（8.5 个月）的两倍！同时，高 TMB 患者的治疗持续时间更长，治疗获益率达到 80.7%。

此外，该研究还分析了其他 NSCLC 常见的致癌突变，结合 NCCN 指南的治疗推荐，接受相应靶向治疗的晚期患者的生存期大幅度延长（18.6 个月 vs 11.4 个月），可见精准治疗这条路正把患者带向更好的未来。

患者基线特征

本次研究使用的 EHR 来自著名 EHR 公司 Flatiron Health，CGP 数据来自 Foundation Medicine（FMI），二者结合构建的临床-基因组数据库（CGDB）一共包括来自 275 个机构、38 个癌种、近 30000 名患者的数据。

经过条件筛选，共纳入了 4064 名 NSCLC 患者，中位年龄 66 岁，女性占 51.9%，78.3% 患者有吸烟史，77.6% 为非鳞癌，21.4% 患者具有 EGFR、ALK、ROS1 等 NSCLC 常见致癌突变，分布比例也接近癌症基因图谱的数据。在这些患者中，非白种人达到 20.6%，包括 3.6% 的亚洲人，高于一般临床研究的比例，这是真实世界数据的意义所在（表 1）。突变基因的分布与之前的肿瘤基因组图谱中的描述相似，但有一些例外（如 EGFR 中的点突变和插入/缺失）（图 1，图 2）。

Characteristic	No. (%)
No. of patients	4064
Age at advanced diagnosis (n = 3522; completeness = 100%), y ^a	
Median (IQR)	66.0 (58.0-73.0)
Sex (completeness = 100%)	
Male	1955 (48.1)
Female	2109 (51.9)
Smoking status (n = 4011; completeness = 98.7%)	
History of smoking	3183 (79.3)
No history of smoking	828 (20.6)
Race/ethnicity (n = 3547; completeness = 87.3%) ^b	
White	2816 (79.4)
Other	372 (10.5)
Black or African American	227 (6.4)
Asian	126 (3.6)
Hispanic or Latino	6 (0.2)
Vital status: has documented date of death	1946 (47.9)
Stage of disease at initial diagnosis (n = 3848; completeness = 94.7%) ^c	
0	1 (<1)
I	388 (10.1)
II	309 (8.0)
III	846 (22.0)
IV	2304 (59.9)
Advanced disease status (completeness = 100%) ^a	3522 (86.7)
Histologic subtype (completeness = 100%)	
Nonsquamous cell carcinoma	3153 (77.6)
Squamous cell carcinoma	726 (17.9)
NSCLC histology not otherwise specified	185 (4.6)
No. of lines of therapy received ^d	
1	1183 (29.1)
2	811 (20.0)
≥3	755 (18.6)
No line of therapy captured in database	1315 (32.4)
Follow-up from initial diagnosis, median (IQR), d	34.0 (12.0-71.0)
Time between advanced diagnosis and Foundation Medicine test dates (n = 3522), mo	
Median (IQR)	2.0 (1.0-11.0)

表 1 患者基线特征

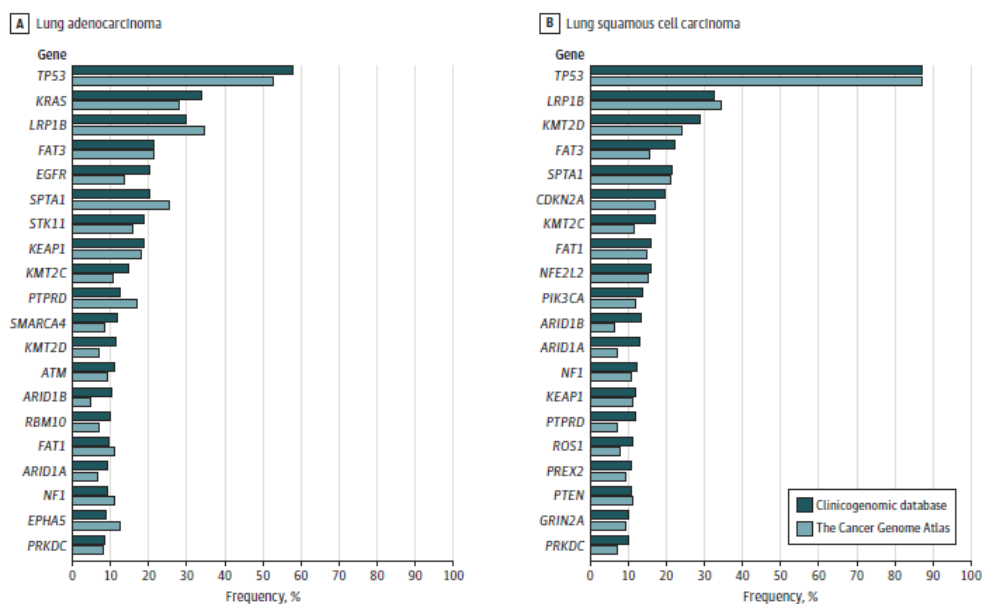


图 1 比较临床遗传学数据和肿瘤基因组图谱的 NSCLC 关键基因突变频率

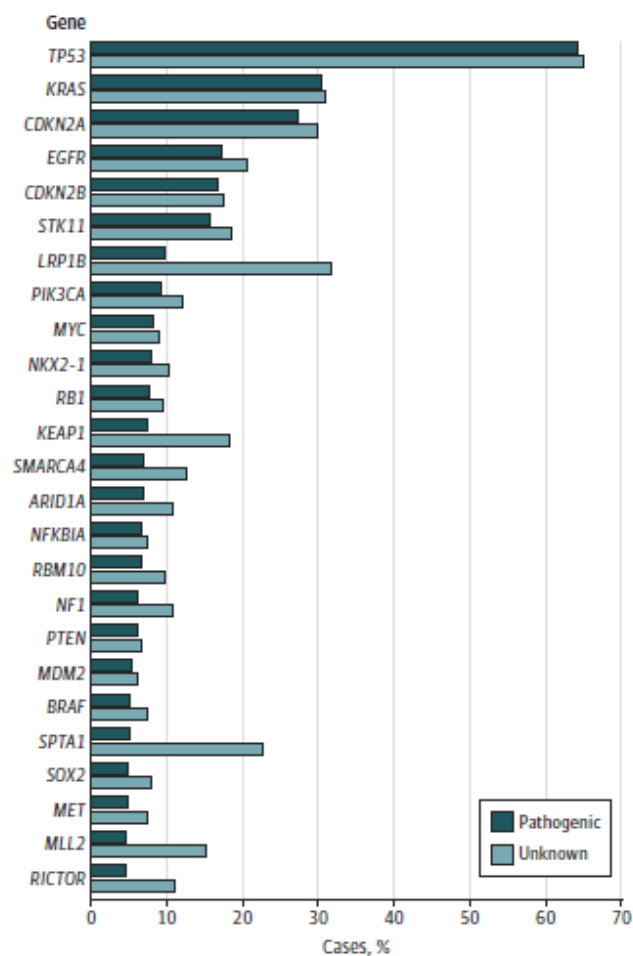


图 2 队列中 NSCLC 患者的肿瘤突变分布

临床结果

考虑到晚期患者的基因组景观更典型，数据分析主要局限于晚期 NSCLC 患者（n=3522），中位总生存期为 10.3 个月，5 年生存率 3.8%，各亚组的临床结果特征也与之前的临床研究基本一致。

PD-L1 和 TMB

所有患者中，共有 1235 名做过 PD-L1 检测，其中 482 人接受过免疫治疗，但是他们的临床结果却显示，PD-L1 水平与生存期、持续治疗时间都是无关的。

而且，不论 PD-L1 阴性阳性，TMB 水平均没有差异，都是 6.95 mutations/Mb。即 PD-L1 水平与 TMB 无关（图 3）。

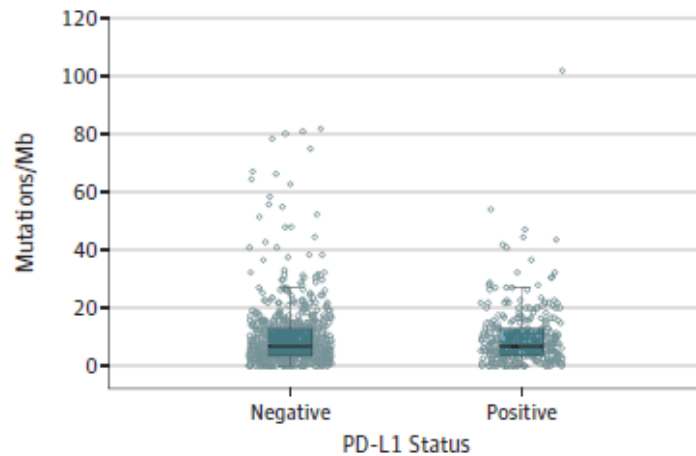


图 3 PD-L1 阴性和阳性肿瘤的 TMB

以 20mutations/Mb 为界，生存差异显著

以 20 mutations/Mb 为界，从接受免疫治疗开始计算生存期，高 TMB 患者中位生存期达到 16.8 个月，而低 TMB 患者仅有 8.5 个月（图 4）；同时，前者的治疗持续时间达到了 7.8 个月，治疗获益率 80.7%，后者则分别仅有 3.3 个月和 56.7%。

另外，在那些没有接受免疫治疗的患者中，TMB 的高低和患者的生存期似乎并没有什么关系。有吸烟史的患者 TMB 水平更高（中位 TMB [mutations/Mb] 8.7 [IQR, 4.4-14.8]， $n=3183$ vs 2.6 [IQR, 1.7-5.2]， $n=828$ ； $P<0.001$ ），存在致癌突变（EGFR, ALK, ROS1, RET）的患者 TMB 则更低（图 5A-C）。

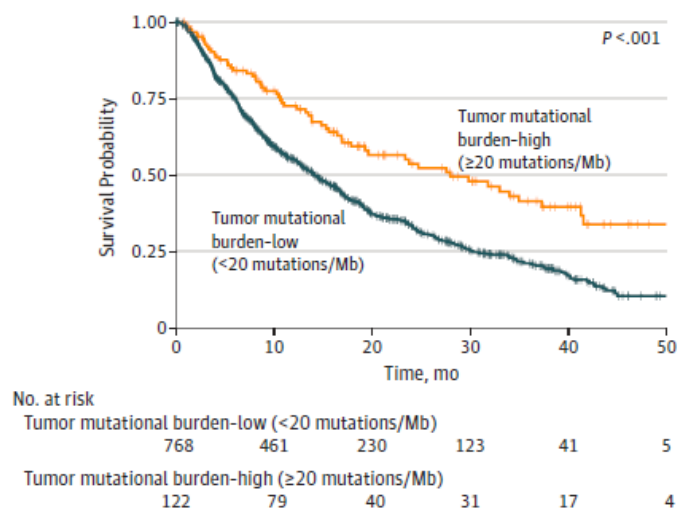
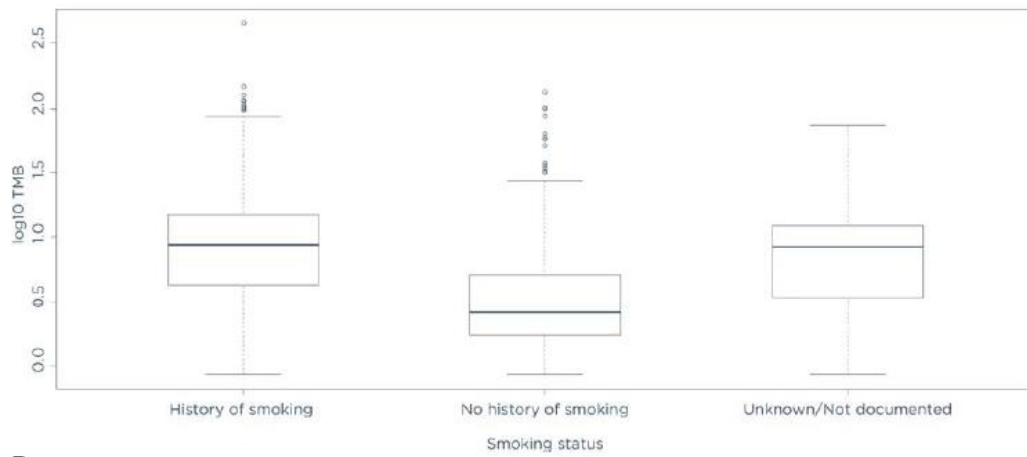
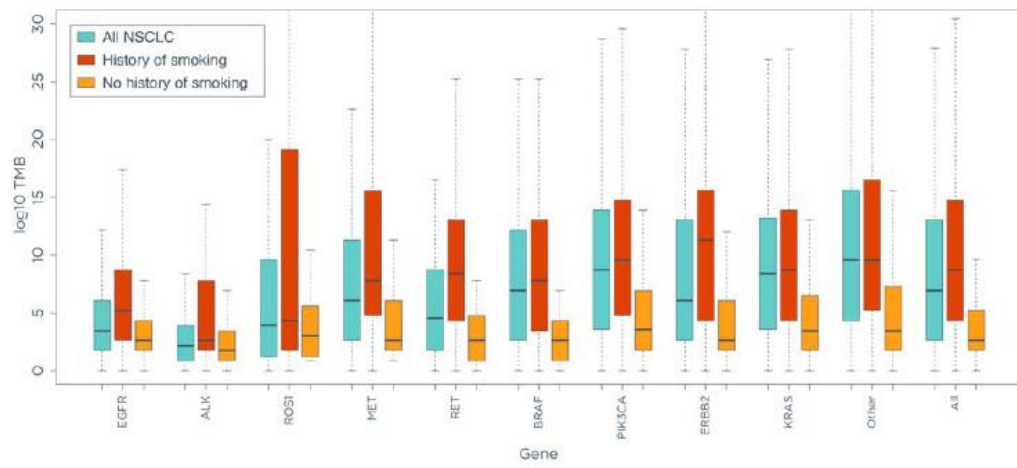


图 4 不同 TMB 状态患者的生存率

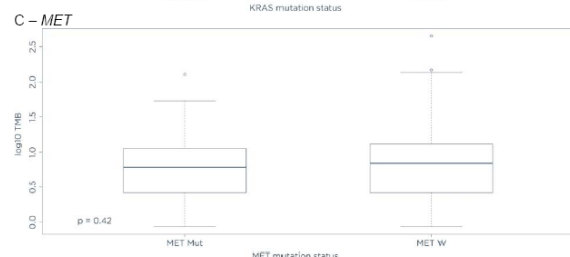
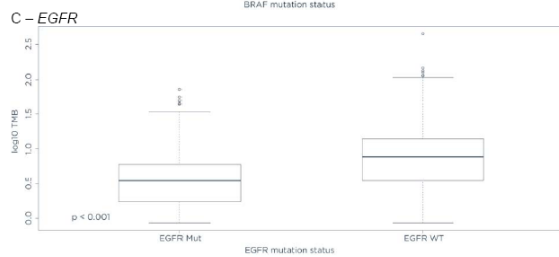
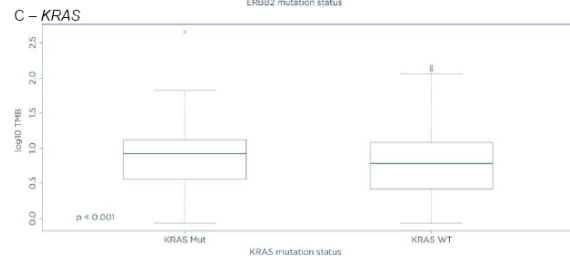
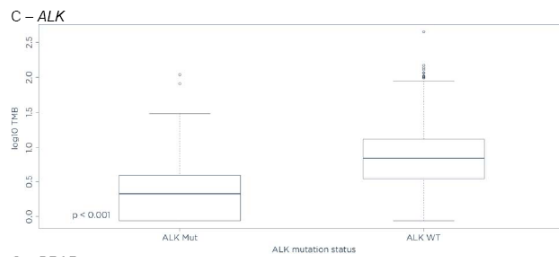
A



B



C



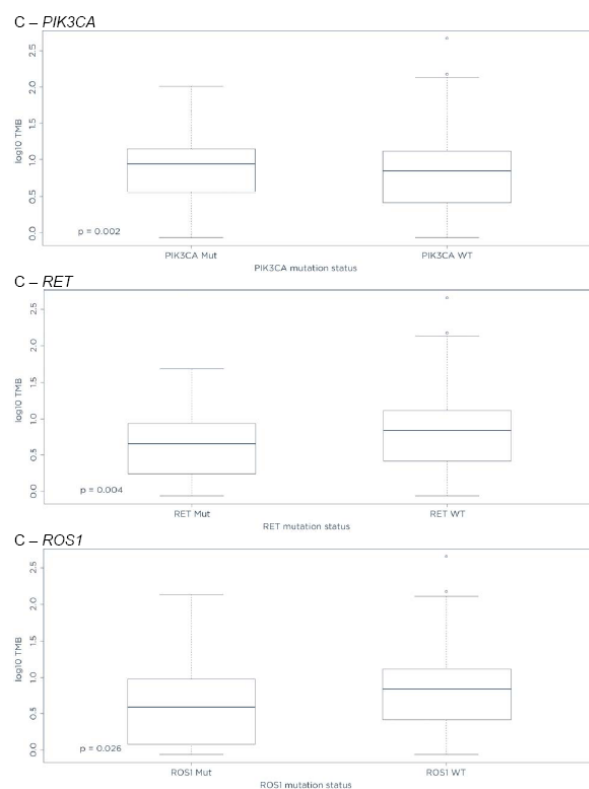


图 5 NSCLC 队列中的 TMB 分析

靶向治疗延长患者生存期

研究者还分析了其他一些 NCCN 指南有相应治疗推荐的致癌突变靶点，如 EGFR、ALK 和 ROS1，共有 1260 名患者具有这些突变，但是其中只有 48.3% 选择了相应的靶向治疗。很显然，遵循 NCCN 指南推荐有利于患者生存，**采纳相应靶向治疗方案的患者中位总生存期达到 18.6 个月，没有用靶向治疗的患者则仅 11.4 个月（图 6）。**

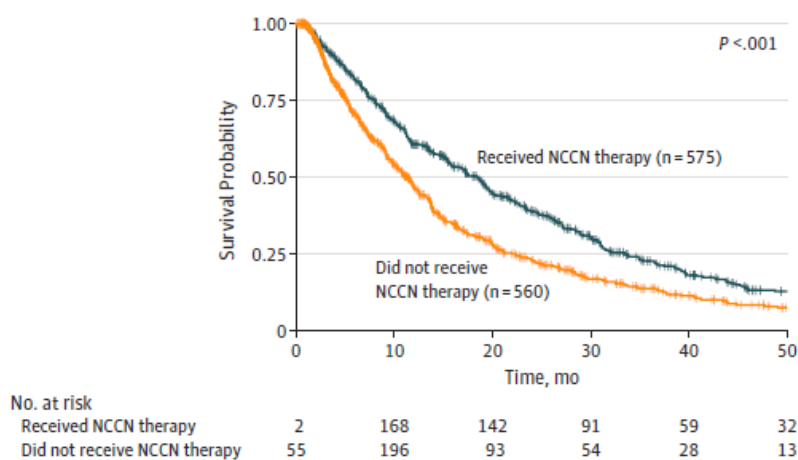


图 6 接受 NCCN 指导治疗患者的生存率

以最常见的 EGFR 突变为例，采取靶向治疗的患者生存期达 21 个月，治疗持续时间 10.3 个月，临床获益率 86.1%；没做靶向治疗的患者三项数据分别为 13.3 个月、2.8 个月和 50.9%（图 7）。

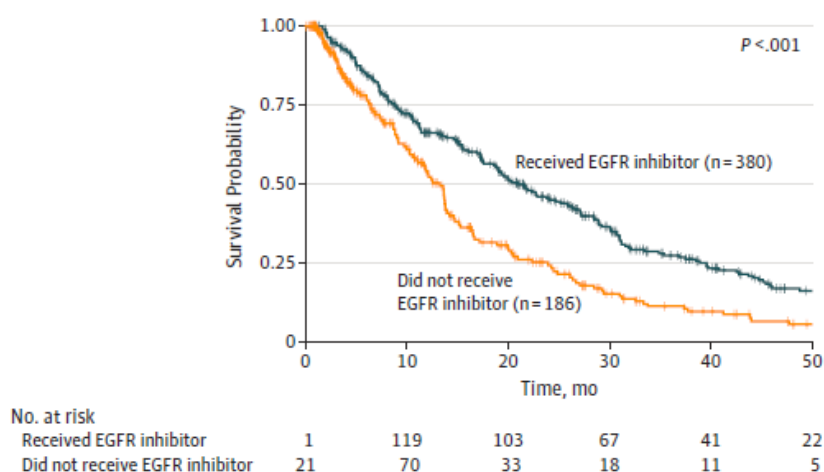


图 7 是否接受 EGFR 抑制剂治疗患者的生存率

该研究得出结论：在 NSCLC 患者中，包括纵向与常规护理、探索性分析的 CGP 结果相关的临床数据的数据库，重复先前描述的临床和基因组特征之间的关联，在驱动突变和对靶向治疗的反应之间，以及在 TMB 和免疫应答之间的关联，均证明从常规临床经验中建立临床遗传学数据库的可行性，以及为进一步研究和发现评估肿瘤学的这一方法提供支持。

真实世界数据的意义

总的来说，真实世界数据基本重现了临床研究中描述的患者基因组特征、致癌突变特征、靶向治疗的反应，以及 TMB 与免疫治疗反应之间的关系，一方面扩大了临床结果的使用，一方面也说明真实世界数据库大有可为。中美肺癌患者致癌突变差异较大，如果国内开展类似的研究，应该也能够为中国的肺癌治疗提供新的信息。

在 JAMA 同期配发的评论中，专家提到真实世界数据有三个重要的意义：

第一，扩大对治疗结果的认识。真实世界数据涵盖了更加多样化的患者，对于药物长期毒性和并发症也有更深的了解，这是单单凭借临床研究无法实现的。

第二，正确衡量医疗创新的成效。从研究走向真正的临床，新药/新治疗方案的应用、质量、有效性都需要真实世界数据来确认。

第三，指导临床研究的设计。在真正的应用场景下，真正要解决的问题是什么，目标的患者是什么群体，这是理论无法得出结果，只有真实世界数据才能够体现的。

同时专家也提出了担忧。包括 FDA 提出的“突破认定”在内，现在新药研发的大趋势就是降成本、加速度，真实世界数据的使用很可能会把研究导向新的综合控制方法，使药物研发脱离经典的随机化分析。没有可靠的对照组，药物的治疗效果可能没法客观衡量。

本文作者也在论文中讨论了相关的局限。由于临床上对患者资料的收集程度受机构规定、主治医师习惯等因素影响，电子病历并不能保证资料齐备且 100% “真实”。但不得不说的是，这还是一个相对来说较为年轻的领域，这些问题都可以通过标准化的方案来解决。

研究速递~中国免疫治疗的真实世界数据

中国免疫治疗真实世界应用效果优于临床试验

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Real-world evidence and clinical observations of the treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-1/PD-L1 inhibitors

Received: 24 October 2018
Accepted: 19 February 2019
Published online: 12 March 2019

Peng Song¹, Jingcheng Zhang², Congcong Shang³ & Li Zhang¹

近日，Nature 在线发布了北京协和医院的真实世界研究报告，报告了 2015 年 8 月 1 日–2018 年 1 月 1 日在北京协和医院接受 PD-1/PD-L1 免疫治疗的晚期肺癌患者数据，这是有关我国肿瘤患者在临床实践中接受免疫肿瘤治疗的首篇报告，正式宣告中国也开始踏入关于免疫治疗的真实世界研究新领域。

研究基本信息

该研究的随访持续到 2018 年 5 月 1 日，研究者关闭了主要观察终点总生存（OS）以及次要观察终点无进展生存（PFS）、客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）和安全性。

39 例患者接受免疫治疗（患者基线特征如表 1）。中位随访 11 个月，在随访结束时，24 例患者（61.5%）仍持续进行免疫治疗，7 例患者（17.9%）死亡（图 1）。26 例患者（66.7%）采用 PD-1/PD-L1 抑制剂作为一线治疗，7 例患者（17.9%）采用 PD-1/PD-L1 抑制剂作为二线治疗，仅 6 例患者（41.0%）采用 PD-1/PD-L1 抑制剂作为三线治疗。

Age (median, range)	62 (34-83) N (%)
Sex	
Male	28 (71.8%)
Female	11 (28.2%)
Histological subtype	
Adenocarcinoma	18 (46.1%)
Squamous cell carcinoma	19 (48.7%)
Adenosquamous carcinoma	2 (5.1%)
ECOG PS score at the time of pembrolizumab initiation	
0	17 (43.6%)
1	19 (48.7%)
2	3 (7.7%)
Stage at the time of pembrolizumab initiation	
IIIB	3 (7.7%)
IIIC	8 (20.5%)
IVA	18 (46.2%)
IVB	10 (25.6%)
Smoking history	
never	12 (30.7%)
yes	27 (69.2%)
Pembrolizumab initiation (line of therapy)	
1	26 (66.7%)
2	7 (17.9%)
≥3	6 (15.4%)
PD-L1 status	
positive	16 (41.0%)
Negative/Unknown	23 (59.0%)
EGFR Genetic testing (non-squamous cell carcinoma, n = 4)	
EGFR exon 19 deletion	1 (25%)
EGFR exon21 L858R	2 (50%)
EGFR exon 21 L861Q	1 (25%)

表 1 患者基线特征

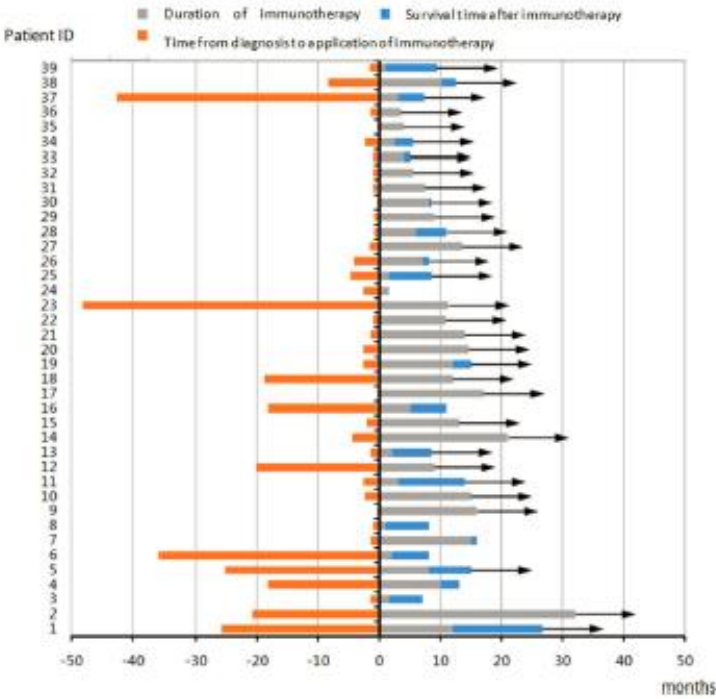


图 1 随访 39 例患者（→代表仍存活）

短期疗效

- 完全缓解（CR）：1 例（2.6%）；部分缓解（PR）：10 例（25.6%）；疾病稳定（SD）：16 例（41.0%）；疾病进展（PD）：12 例（30.8%）。
- ORR=28.2%，DCR=69.2%。
- 70 岁以上高龄患者 10 名，4 例 PR，6 例 SD。高龄患者中未观察到 3 级及以上不良事件。
- EGFR 突变患者有 4 名，2 例达到 SD，1 例达到 PR，ORR 为 33.3%。
- 统计学分析显示，除了疾病控制率 DCR 与年龄相关外，患者的性别、组织学分型、ECOG 评分、肺癌分期、PD-L1 表达状态、既往治疗历史和吸烟史均与治疗效果无相关性（表 2）。

	Quantity	CR	PR	SD	PD	ORR	ORR (P value)	DCR	ORR (P value)
Sex									
Male	28	1	8	11	8	32.1%	0.461	71.4%	0.709
Female	11	0	2	5	4	18.2%		63.6%	
Age									
< 70	29	1	6	10	12	24.1%	0.424	58.6%	0.017
≥ 70	10	0	4	6	0	40.0%		100%	
ECOG PS scores									
0	17	1	3	8	5	23.5%	0.484	70.6%	0.388
1	19	0	7	7	5	36.8%		73.7%	
2	3	0	0	1	2	0%		33.3%	
Stage									
III	11	1	4	3	3	45.5%	0.426	72.7%	0.072
IVA	18	0	4	11	3	22.2%		83.3%	
IVB	10	0	2	2	6	20.0%		40.0%	
Smoking history									
Never	12	0	2	8	2	16.7%	0.725	83.3%	0.168
Yes	27	1	8	8	10	33.3%		62.9%	
Pembrolizumab initiation (line of therapy)									
1	26	1	7	10	8	30.8%	0.625	66.7%	0.524
2	7	0	1	3	3	14.3%		60.0%	
≥ 3	6	0	2	2	2	33%		87.5%	
PD-L1 status									
Positive	19	0	5	8	6	26.3%	0.800	68.4%	0.787
Negative/Unknown	20	1	5	8	6	30.0%		70.0%	
Histological subtype									
Adenocarcinoma	18	0	5	7	6	26.3%	0.969	68.4%	0.763
Non-Adenocarcinoma	21	2	6	8	5	30.0%		70.0%	

表 2 39 例 NSCLC 患者临床特征和短期疗效的关联

长期疗效

- 中位 PFS 为 25.5 个月（95% CI 6.8-44.1 个月），中位 OS 未达到（图 2）。

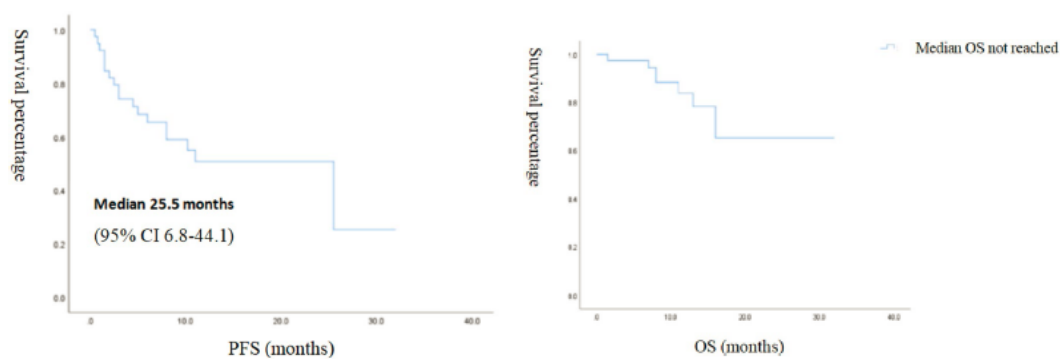


图2 PFS 和 OS

预后影响因素

- 年龄和肺癌分期显著影响 PFS，高龄或者 III 期患者获益最明显，其他因素影响甚少（图 3，表 3）。

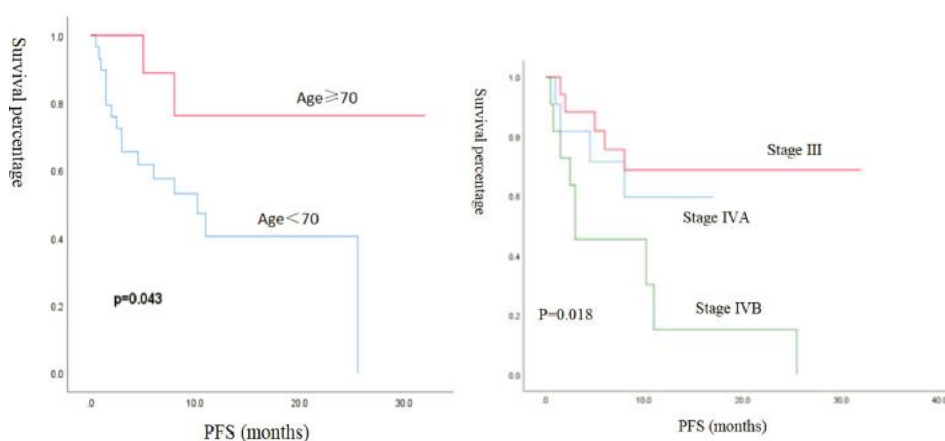


图3 不同年龄和分期的 PFS

FACTOR	PFS		
	HR	95% CI	P value
Age	6.929	1.376-31.938	0.018
Disease stage	0.773	0.225-2.338	0.648
Sex	0.382	0.138-1.313	0.509
Histological subtype	0.426	0.111-2.319	0.137
PD-L1 status	0.581	0.269-10.251	0.581

表3 Cox 多变量回归分析：PFS 的影响因素

结论

- 在真实世界中，PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期 NSCLC 比临床试验中的更有效。
- PD-1/PD-L1 抑制剂治疗年龄 >70 岁的患者比治疗年龄 <70 岁患者更有效， >75 岁患者的缓解率更高，意味着老年患者更可以从免疫治疗中获益。
- 在所有患者中，识别这些可能可以取得获益的患者很关键，PD-1 可能对 NSCLC 脑转移患者有一定疗效，局部放疗可改善 PD-1 颅内疗效。

研究速递~BTMB 与 NSCLC 免疫治疗疗效

BTMB 可作为晚期 NSCLC 的潜在疗效预测标志物

Research

JAMA Oncology | Original Investigation

Assessment of Blood Tumor Mutational Burden as a Potential Biomarker for Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Use of a Next-Generation Sequencing Cancer Gene Panel

ZhiJie Wang, MD; Jianchun Duan, MD; Shangli Cai, PhD; Miao Han, PhD; Hua Dong, PhD; Jun Zhao, MD; Bo Zhu, MD; Shuhang Wang, MD; Mingfei Zhuo, MD, PhD; Jiaqiao Sun, MD; Qiming Wang, MD; Hua Bai, MD; Jiefei Han, MD; Yanhua Tian, MS; Jing Lu, PhD; Tongfu Xu, PhD; Xiaochen Zhao, MD; Guoqiang Wang, PhD; Xinkai Cao, PhD; Fugen Li, PhD; Dalei Wang, PhD; Yuejun Chen, PhD; Yuezong Bai, PhD; Jing Zhao, PhD; Zhengyi Zhao, PhD; Yuzi Zhang, MD; Lei Xiong, PhD; Jie He, MD, PhD; Shugeng Gao, MD; Jie Wang, MD, PhD

中国医学科学院肿瘤医院王洁教授团队近期在 JAMA Oncology 杂志发布的研究，在中国人群中采用二代测序（NGS）癌症基因 panel（CGP）评估血液肿瘤突变负荷（bTMB）预测晚期 NSCLC 免疫治疗疗效的可行性。

背景

肿瘤突变负荷（TMB）高，意味着基因的不稳定性，可诱导新抗原产生，进一步改善免疫原性。近期研究已经证实，采用全外显子测序（WES）或二代测序（NGS）癌症基因 panel（CGP）检测 TMB，可以预测黑色素瘤、肺癌和泌尿系统肿瘤患者接受免疫治疗的疗效。然而，在临床实践中，有很大一部分晚期癌症患者并不能提供足够的组织进行分子检测。因此，是否可以采用循环肿瘤 DNA（ctDNA）检测 TMB，即 bTMB 来指导免疫治疗，引起广泛关注。既往一项研究显示，外周血起源的意义不明突变体与免疫治疗疗效相关。近期，Gandara 等的研究显示，bTMB 与阿特珠单抗 vs 多西他赛治疗 NSCLC 的 PFS 相关。目前正在进行的一项阿特珠单抗单药一线治疗晚期 NSCLC 的研究（B-FIRST）进一步前瞻性评估 bTMB 的预测作用。然而，关于 ctDNA 检测的可信度仍存在争议，故需进行更多的研究来评估 bTMB 的预测价值，以指导临床免疫治疗的应用。本研究旨在探索最佳大小的基因 panel，并设计一个 CGP 来评估 TMB，同时进一步验证 bTMB 作为免疫治疗疗效预测标志物的可行性。

方法

这项研究包括 4 部分，即 panel 设计（取名为 NCC-GP150）、虚拟验证、技术验证和临床验证。采用 TCGA 的 WES 数据来进行 panel 设计和虚拟验证。对 NCC-GP150 检测的 TMB 与目前较公认的 gene panel 检测的 TMB 进行对比，包括 MSK-IMPACT、F1CDx、Guardant360、PlasmaSELECT 64

和 FoundationACT。采用目前及发布的 NSCLC 队列（Rizvi 等的研究）来评估基于 NCC-GP150 检测 TMB 的预测效能。对于同时有组织和血浆标本的患者，纳入技术验证队列，评估 NCC-GP150 检测的 bTMB 和 WES 检测的 tTMB 之间的相关性。最后，研究同时纳入另一个正在接受抗 PD-1/ PD-L1 单抗治疗的晚期 NSCLC 队列，独立验证 NCC-GP150 检测的 bTMB 能否筛选出从抗 PD-1/ PD-L1 单抗治疗中获益的患者。

结果

该研究使用 2 个独立的 NSCLC 队列来评估 NCC-GP150 检测的 bTMB 与 WES 检测的 tTMB 之间的相关性，以探索 NCC-GP150 检测的 bTMB 是否可以筛选出能够从 PD-1/ PD-L1 单抗治疗中获益的患者。其中，队列 1 纳入 48 例患者，平均年龄 60 岁，其中 15 例（31.2%）患者为女性。队列 2 纳入 50 例患者，平均年龄 60 岁，其中 15 例（30%）患者为女性。

● NCC-GP150 Panel 和 TCGA 中 WES 数据预估 TMB 的相关性

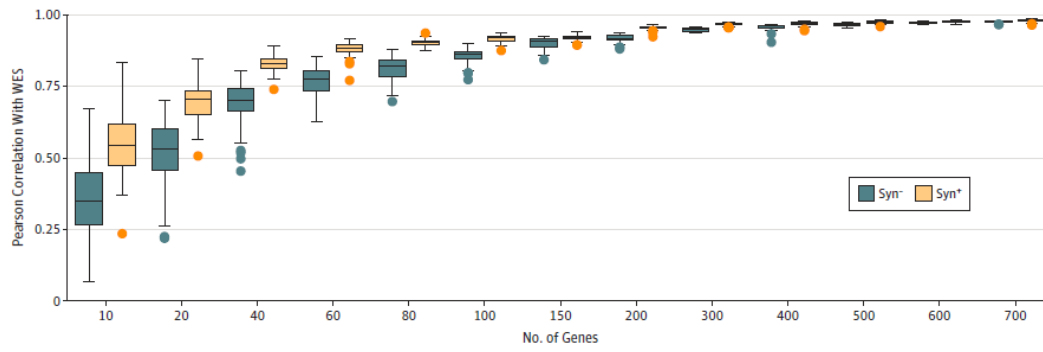
利用 TCGA 中 9205 例样本的 WES 数据，随机筛选基因组成预估 TMB 的 panel，并与 WES 检测的 TMB 进行对比。随着随机纳入基因数目的增多，panel 和 WES 检测的 TMB 之间的相关性增加，但 SD 逐渐下降，当纳入 150 个基因时达到平台期（图 1A）。预测设计了一个覆盖 150 个癌症相关基因全外显子区的 NGS CGP，取名为 NCC-GP150，相比于多数癌种中基于 TCGA 数据随机设计的 panel，NCC-GP150 显示出更好的效能（图 1B）。

接下来，研究者将 NCC-GP150 与 5 个已经比较公认的 NGS gene panels 进行对比，包括 MSK-IMPACT（468 个癌症相关基因）、F1CDx（324 个癌症相关基因）、Guardant360（73 个癌症相关基因）、PlasmaSELECT 64（64 个癌症相关基因）和 FoundationACT（62 个癌症相关基因）。在这项基于 panels 中，MSK-IMPACT 检测的 TMB 与基于 WES 检测的 TMB 显示出最强的相关性（ $r^2=0.97$ ），其次是 F1CDx（ $r^2=0.96$ ）和 NCC-GP150（ $r^2=0.96$ ）（图 1C）。

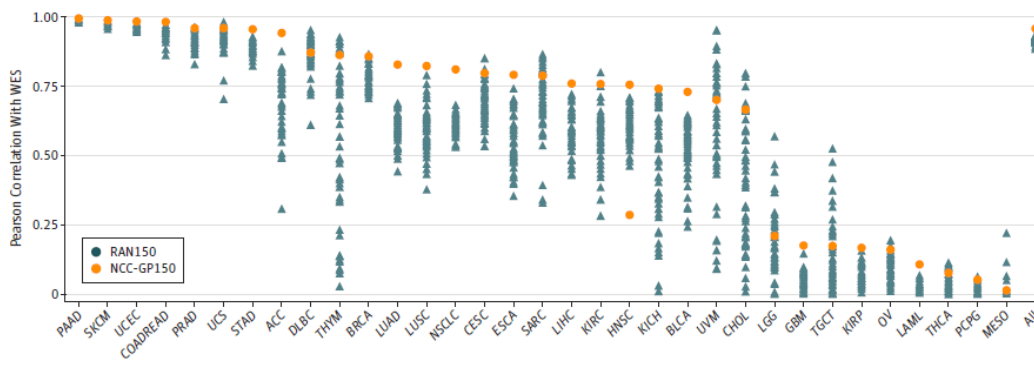
考虑到亚裔人群和白种人 NSCLC 患者驱动基因突变率的差异，研究中进行了一项虚拟验证，对 TCGA 中未携带 EGFR 和/或 KRAS 突变的 NSCLC，进行 NCC-GP150 和其他 panel 检测的 TMB 对比，结果显示，NCC-GP150 可以较好地预估 bTMB。

之后，采用已经发表的临床数据（纳入 34 例接受 PD-1 单抗治疗的 NSCLC）来进一步验证 NCC-GP150 的实用性。结果显示，TMB 高（高于总体人群的中位数）对比 TMB 低的患者，PFS 显著更优，mPFS 分别为 14.5 个月 vs 5.2 个月，HR 0.36（95% CI 0.14~0.93，log-rank P=0.03）（图 1D）

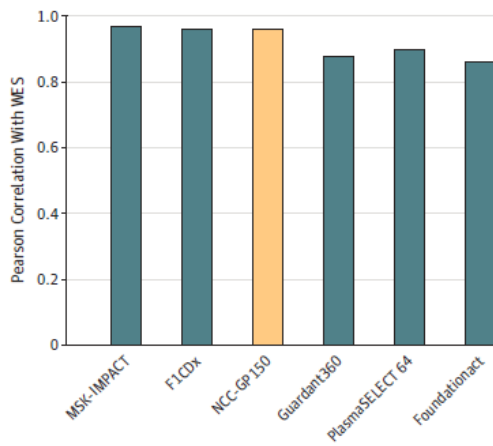
A 同义突变的纳入和排除



B 不同肿瘤类型



C 不同基因 panel



D 生存率

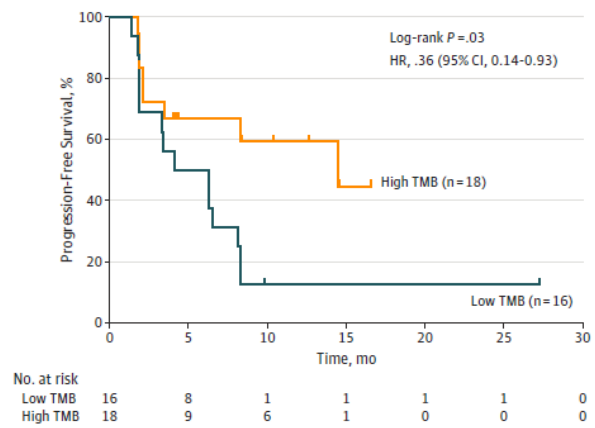


图 1 Panel 设计和虚拟验证 bTMB 与 tTMB 的相关性

● NCC-GP150 评估的 bTMB 与 WES 评估的 tTMB 的相关性

为了评估 NCC-GP150 评估的 bTMB 的可信性，研究纳入 48 例同时具有组织和血浆标本的 NSCLC 患者，作为技术验证队列（队列 1），同时进行 WES 和 NCC-GP150 检测。结果显示，NCC-GP150 评估的 bTMB 与 WES 评估的 tTMB 具有显著相关性，相关系数为 0.62。

● NCC-GP150 评估的 bTMB 与 NSCLC 接受免疫治疗疗效的关系

为了评估 bTMB 能否筛选出可能从免疫治疗中获益的患者，研究纳入了另一个独立队列进行分析，包括 50 例接受抗 PD-1/L1 单抗治疗的患者（队列 2）。与既往报道的研究结果相似，bTMB 和 PD-L1 表达没有详细。采用 6 作为 bTMB 的 cut-off 值，相比于 bTMB 低的患者（bTMB < 6, n = 22），bTMB 高（bTMB ≥ 6, n = 28）的患者显示出显著更好的 PFS，mPFS 分别为尚未达到和 2.9 个月（HR 0.39, 95% CI 0.18~0.84, log-rank P = 0.01；图 2A），且 bTMB 高的患者更可能出现肿瘤缩小（图 2B）。此外，高 bTMB 与更好的 ORR 相关，两组的 ORR 分别为 39.3% vs 9.1%，P = 0.02（图 2C）。此外，治疗有响应对比无响应的患者，bTMB 水平显著更高，P = 0.02（图 2D）。

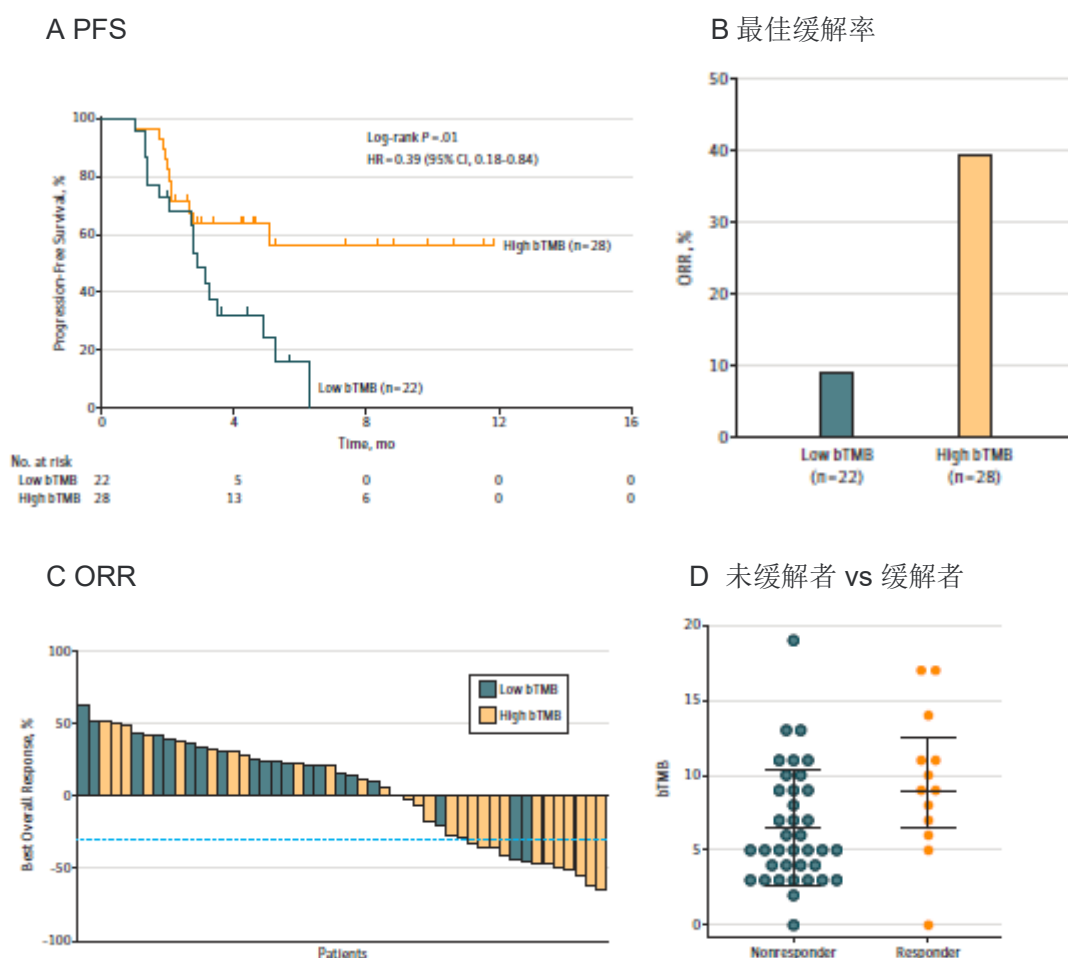


图 2 临床验证 NCC-GP150 检测的 bTMB 与 NSCLC 临床获益的相关性

在单因素 Cox 比例风险模型中，ECOG PS 评分和治疗线数与患者的 PFS 显著相关（ECOG: HR 2.67; 95%CI 1.21~5.88; P= 0.02。治疗线数: HR 4.50; 95%CI 2.05~9.89; P< 0.001）。此外，PD-L1 $\geq$ 1%也与免疫治疗的获益具有显著相关性（HR 0.49;95%CI 0.21~1.15;P = 0.10）（表 1）。在多因素 Cox 比例风险模型中，纳入 bTMB、ECOG 和治疗线数，结果显示，bTMB 和 PFS 的相关性仍具有显著统计学意义（HR 0.44; 95% CI 0.20~0.99;P= 0.05）。在多因素 logistic 回归分析中，纳入 ECOG PS 评分和治疗线数，bTMB 状态与 ORR 显著相关（OR11.69; 95% CI 2.16~111.6; P= 0.01），见表 1。

Parameter	Progression-Free Survival				Objective Response Rate			
	Univariable Analysis		Multivariable Analysis		Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Age $\geq$ 65 vs <65 y	0.62 (0.21-1.79)	.37	NA	NA	2.84 (0.60-13.12)	.17	NA	NA
Male vs female	0.62 (0.28-1.34)	.22	NA	NA	2.98 (0.67-21.17)	.20	NA	NA
ECOG performance status $\geq$ 2 vs 1 or 0	2.67 (1.21-5.88)	.02	2.31 (1.08-4.95)	.03	0.46 (0.12-1.57)	.23	0.35 (0.04-1.89)	.25
$\geq$ 3 vs <3 Metastatic sites	0.83 (0.39-1.75)	.62	NA	NA	1.23 (0.34-4.51)	.75	NA	NA
LDH $\geq$ 250 vs <250 U/L	1.19 (0.55-2.55)	.66	NA	NA	1.30 (0.33-4.80)	.69	NA	NA
PD-L1 status $\geq$ 1% vs <1%	0.49 (0.21-1.15)	.10	NA	NA	2.47 (0.49-18.6)	.31	NA	NA
Current or former vs never smoker	0.86 (0.41-1.80)	.69	NA	NA	1.69 (0.47-6.51)	.43	NA	NA
bTMB $\geq$ 6 vs <6	0.39 (0.18-0.84)	.02	0.44 (0.20-0.99)	.05	6.47 (1.48-45.72)	.03	11.69 (2.16-111.6)	.01
$\geq$ 3 vs 1 or 2 Lines of PD-1/PD-L1 blocked therapy	4.50 (2.05-9.89)	<.001	3.34 (1.50-7.43)	.003	0.11 (0.01-0.64)	.04	0.11 (0.006-0.79)	.06

表 1 PFS 和 ORR 的单因素和多因素分析

研究者进一步根据治疗线数（一线或二线）进行亚组分析，评估 bTMB 和 PFS 的相关性，结果均观察到 bTMB 以 6 作为 cut-off 值，两组患者的 PFS 具有显著差异。

结论

在该研究中，研究者开发 NCC-GP150 panel 进行 TMB 检测，并对其进行虚拟、技术和临床验证，评估其临床实用性。研究结果提示，采用 NCC-GP150 panel 进行基于 ctDNA 的 bTMB 检测，可作为晚期 NSCLC 接受抗 PD-1/ PD-L1 单抗治疗的潜在疗效预测标志物。

综述~肿瘤微环境与免疫治疗

肿瘤微环境的 4 个模型

REVIEWS

Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy

Jake S. O'Donnell^{1,2,3}, Michele W. L. Teng^{2,3,4*} and Mark J. Smyth^{1,3,4*}

近日，一篇刊登在 Nature Reviews Clinical Oncology 杂志上的综述将肿瘤微环境分为 4 个模型，进一步探索肿瘤微环境，为攻克肿瘤的对症治疗提出新思路。

抗癌免疫疗法通常靶向细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（CTLA-4）、程序性死亡受体-1（PD-1）和程序性细胞配体-1（PD-L1），以上抑制剂被称为免疫检查点抑制剂（ICI），已在很多癌种中显示出临床疗效。截至目前，多种 ICI 已被美国 FDA 批准用于治疗晚期黑色素瘤、NSCLC 等肿瘤类型。

由于人类肿瘤细胞的异质性，通常会对单一疗法产生耐药性。临床前研究表明，更有效的抗肿瘤策略必须聚焦于多个免疫途径，以充分激活内源性肿瘤免疫，并使癌症免疫反应不断循环。研究者提出了 4 个需要靶向的免疫节点：消除免疫抑制，免疫原性癌细胞死亡的诱导，增强抗原提呈，刺激免疫效应细胞的激活和存活。目前针对其中某节点的联合治疗正在进行临床研究。

研究表明，免疫系统可以矛盾地限制和促进肿瘤的发展和进展，这一过程被称为肿瘤免疫编辑，最复杂的形式是通过 3 个阶段进行的，即消除、平衡和逃逸（图 1）。

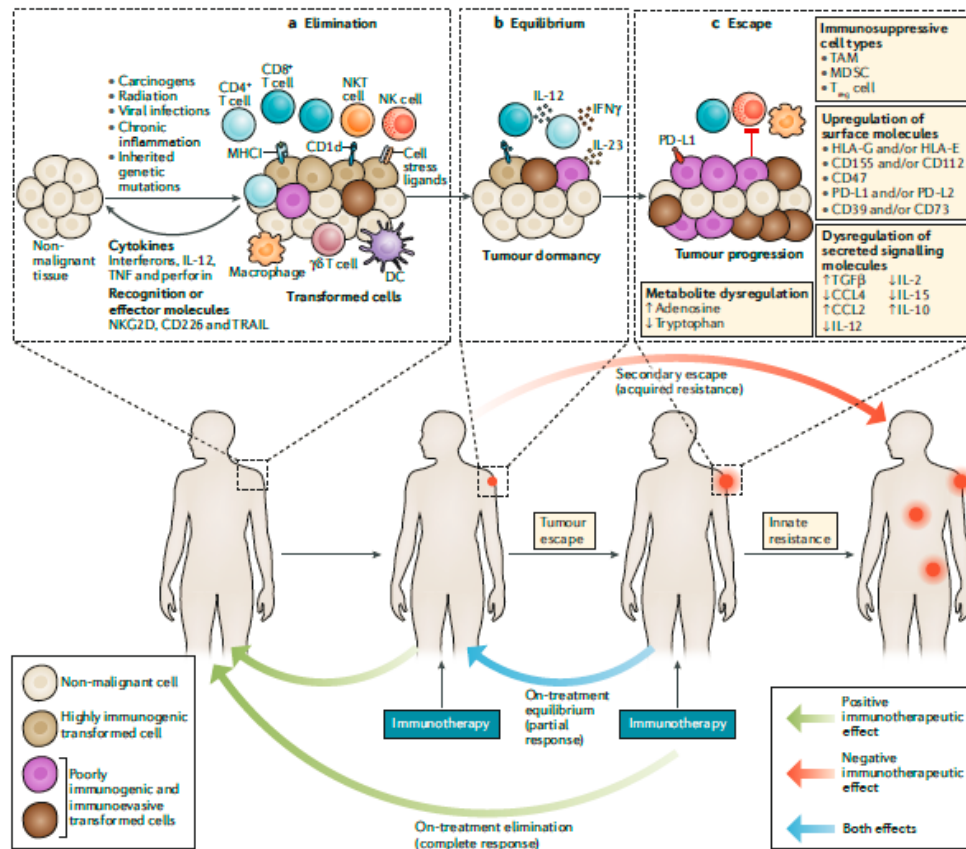


图 1 肿瘤免疫编辑与对肿瘤免疫治疗的反应

在消除阶段，先天免疫系统和主动免疫系统协同识别并杀死那些逃过肿瘤抑制细胞内在机制的转化细胞。少量肿瘤克隆逃离消除阶段，进入平衡阶段，在这个阶段肿瘤净生长是有限的，随着时间的推移，有可能会停滞。然而，适应性免疫系统和肿瘤细胞的遗传不稳定性不断加压，使免疫原性降低的肿瘤亚克隆被挑选出来，这些克隆可以逃避免疫识别和杀伤。这些免疫编辑细胞可以进入逃逸期，在逃逸期它们的生长不受限制。

在免疫编辑过程中，T 细胞有助于抑制肿瘤生长，特别是在平衡阶段。肿瘤特异性抗原可以来源于病毒诱导的肿瘤抗原或新抗原。较高 TMB 水平的肿瘤更可能表达 T 细胞可识别的免疫原性新抗原，因此这些肿瘤患者可能对 ICI 应答更为明显。

高 TMB 的癌症包括皮肤黑色素瘤、肺癌、尿路上皮癌等。相比于较低 TMB 癌症（包括胃肠道肿瘤、乳腺癌和卵巢癌），这些癌症更易对 ICI 应答。尽管如此，肿瘤反应性 T 细胞也在相对低 TMB 的癌症中发现，比如乳腺癌和胰腺癌。这反映了包括不同个体间肿瘤表观遗传差异等因素可能影响新抗原的表达。有研究显示，体细胞拷贝数变化协同 TMB 能更准确地预测免疫应答；最低复发风险与免疫评分高、免疫编辑发生率高和肿瘤负担低相关。

1 类微环境

1 类 TME 肿瘤（常见于黑色素瘤、肺癌、胃癌和宫颈癌），具有较高的 TMB 水平和炎症基因表达，提示可能存在持续功能性抑制的免疫应答（图 1）。具有高 TMB 水平或 T 细胞炎症基因特征的肿瘤似乎对 ICI 应答更好。在此基础上，1 类 TME 肿瘤对 PD-1/PD-L1 或 CTLA-4 抑制剂应答更好。但是，1 类 TME 肿瘤可能利用免疫逃避或免疫抑制信号通路来逃避治疗。这些机制包括适应性免疫应答、肿瘤抗原表达缺失、对抗生素不敏感、代谢物和细胞因子失调这 5 种途径，这些为 1 类 TME 的癌症治疗提供了潜在靶点。

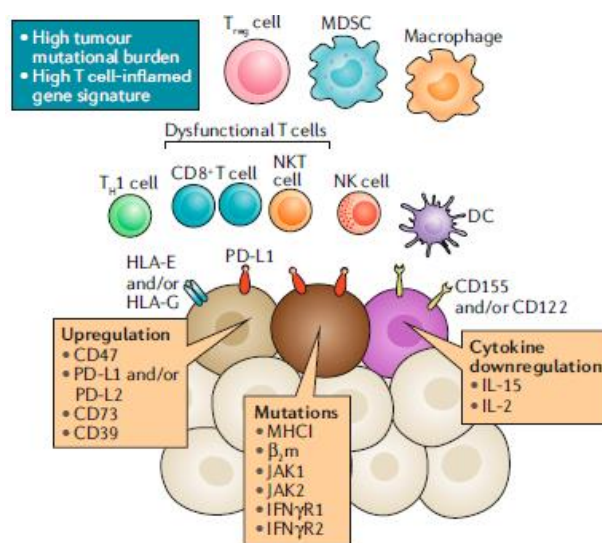


图 1 1 类肿瘤微环境模型

PD-1 抗体可与化疗结合使用，以克服适应性免疫耐受。在一项 III 期双盲临床研究中，PD-1 单抗和标准双药化疗（培美曲塞联合铂类药物）联合相比于单独化疗，明显改善晚期 NSCLC 患者的总生存时间（12 个月总生存时间，69.2% vs 49.4%； $P < 0.001$ ）。PD-L1 评分 $\geq 50\%$ 的亚组中观察到最大获益。PD-1 抑制剂的适应性免疫耐受也可通过 T 细胞诱导产生巨噬细胞集落刺激因子 1（CSF1）来介导，CSF1 是单核细胞和巨噬细胞分化的关键调节因子，它能维持 TAM 的促肿瘤功能。研究显示，存在 CSF1 和各种 TAM 特异性标志物的肿瘤患者可能对 CSF1R 抑制剂和 PD-1 抑制剂有应答。

影响抗原呈递机制的突变，如蛋白酶体亚单位和负责 MHC 分子折叠和易位的蛋白质等可能影响 1 类 TME 肿瘤。这些途径中的某些缺陷影响适应性免疫细胞对肿瘤抗原的识别。

2 类微环境

2 类 TME 肿瘤的 TMB 含量低，且缺乏炎症基因的表达。具有免疫无感或免疫细胞排斥表型的肿瘤可能属于 2 类 TME（图 2）。在胰腺癌、卵巢癌和微卫星稳定（MSS）结直肠癌中很常见。

2 类 TME 肿瘤检测不到免疫反应，可能反映了抗原提呈和适应性免疫应答启动效率低或不存在。因此，这类肿瘤患者如果接受免疫治疗，预后可能最差。对肿瘤抗原的适应性免疫应答的启动需要 APC，并将其提呈给具有同源 T 细胞受体的幼稚 T 细胞。因此，2 类 TME 肿瘤可能有与 APC 浸润肿瘤组织相关的缺陷。免疫治疗如果能克服这一局限性可能会使这类患者获益。

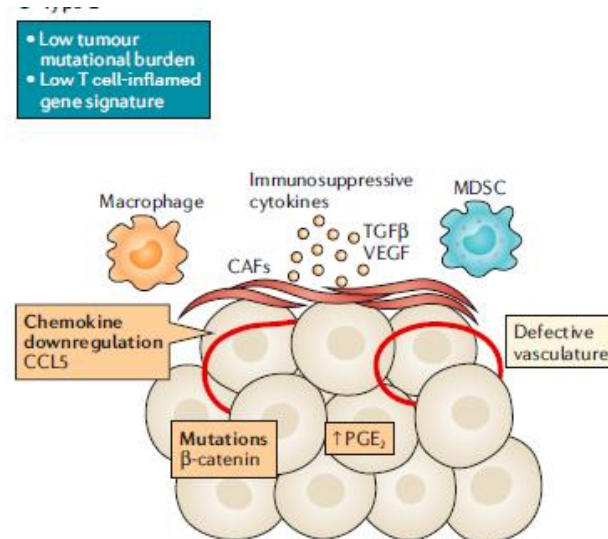


图 2 2 类肿瘤微环境模型

胰腺癌患者中，罕见的长期结果与 T 细胞介导的免疫有关：新生抗原负荷（仍远低于黑色素瘤中通常检测到的），包括微生物样结构和 CD8+T 细胞浸润是预后良好的预测因子。有趣的是，在疾病进展的转移性胰腺肿瘤的患者中观察到免疫原性新抗原的丢失，这表明发生了免疫编辑。

3 类微环境

3 类 TME 肿瘤的 TMB 高于 2 类，但低于 1 类肿瘤的 TMB（图 3），提示免疫原性新抗原可能是这些肿瘤的潜在靶点。3 类肿瘤中没有炎症基因表达可能反映了肿瘤组织没有肿瘤特异性抗原 T 细胞。因此，3 类肿瘤可能对免疫疗法不敏感。在尿路上皮癌和一些胰腺癌患者中观察到这类肿瘤。使 T 细胞和 NK 细胞进入 3 类肿瘤组织并维持其功能的治疗方法可能会有效驱动抗肿瘤应答。

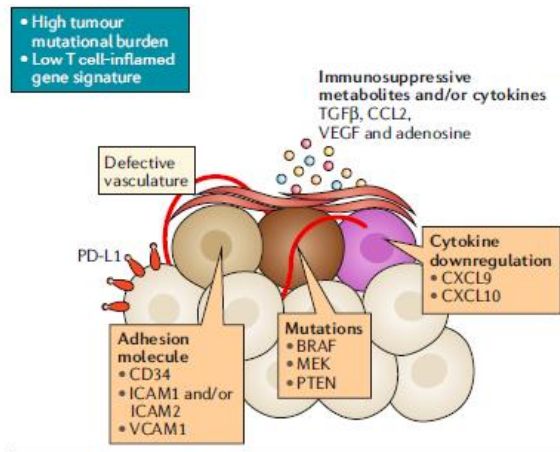


图 3 3 类肿瘤微环境模型

在活化 T 细胞中，趋化因子受体 CXCR3 介导的信号通路常常介导其向表达趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 的炎症部位迁移，因此，肿瘤组织内这些细胞因子的高表达与肿瘤内 T 细胞密度相关。许多癌症表达的 CXCR3 配体太少不足以招募 T 细胞，研究显示，这些配体的表观遗传学沉默可能会限制 T 细胞浸润。此外，肿瘤细胞可以主动排除 T 细胞。

4 类微环境

4 类肿瘤 TME 中 TMB 含量低，但炎症基因表达高（图 4）。虽然免疫原性新抗原的出现频率低于 1 类或 3 类肿瘤，但可能与 2 类肿瘤相似。炎症基因的存在表明，在这类肿瘤中可能存在先天免疫细胞和 T 细胞激活和/或抑制免疫细胞浸润。某些胰腺癌、前列腺癌和 BRCA 突变乳腺癌，含有 TIL 和免疫抑制性免疫细胞群（与预后不良相关），可能属于这类型。这类肿瘤的 PD-1/PD-L1 免疫抑制机制不占主导地位，但是目前对免疫治疗的应答率尚不清楚。对 4 类肿瘤来说，炎性 TME 的存在可能有利于肿瘤生长和转移。减弱骨髓源的抑制性细胞（MDSC）、TAM 和 Treg 细胞介导的免疫抑制和/或激活效应免疫细胞的治疗可能对此类肿瘤患者有效。

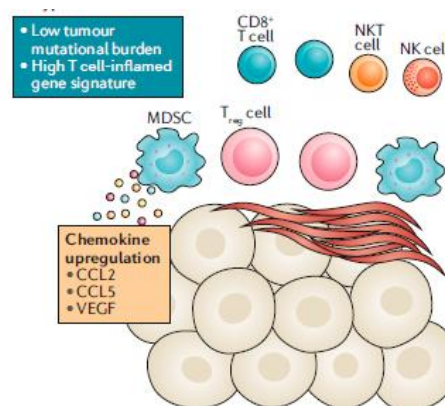


图 4 4 类肿瘤微环境模型

综述~免疫治疗 2.0 时代：改善检查点抑制剂的疗效

免疫治疗生物标志物探索

News & Analysis

Medical News & Perspectives

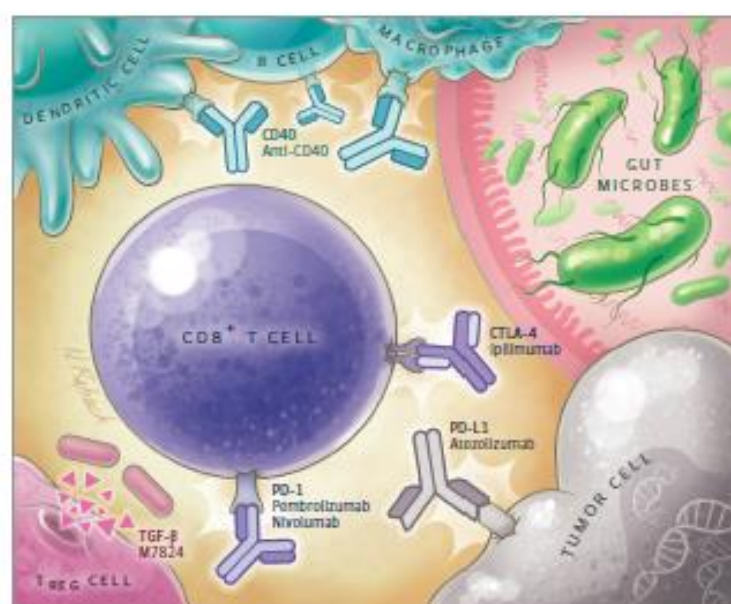
Immunotherapy 2.0: Improving the Response to Checkpoint Inhibitors

M.J. Friedrich

发表在 JAMA 杂志上的一篇综述盘点了免疫治疗的进展。

2013 年，《Science》杂志将癌症免疫疗法列为年度突破。2018 年，诺贝尔生理学或医学奖授予发现 PD-1 通路的本庶佑教授，以及发现“阻断 CTLA-4 可使小鼠肿瘤缩小”和提出“免疫检查点”概念的 Allison 教授。如今，多种免疫检查点抑制剂在国内外上市。

尽管免疫检查点抑制剂有很多潜力，但目前只能用于某些类型肿瘤患者的治疗，如黑色素瘤、肺癌、膀胱癌，以及具有高突变负荷的微卫星不稳定性肿瘤等，而且也并非对所有患者均有效。研究者在不断探索如何更好地使用检查点抑制剂，使其发挥最大功效，降低毒性反应，造福更多肿瘤患者。



预测生物标志物

目前临床正在进行的涉及检查点抑制剂的相关研究近 2000 项，其中，为了改善临床疗效，很多研究将靶向 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 的检查点抑制剂进行联合治疗。尽管联合疗法的临床疗效通常比单一疗法好，但也带来更高的不良事件发生风险。无论单药还是联合治疗，都需要可靠的生物标志物来指导患者选择。

- **CD8+T 细胞** 德克萨斯大学安德森癌症中心的 Sharma 博士与其同事正在进行一项新临床生物标志物研究，评估肿瘤中 CD8+T 细胞浸润对患者临床疗效的预测价值。

该研究的前提是，CD8+T 细胞浸润量高的“热”肿瘤将对 nivolumab 等 PD-1 抑制剂产生应答，而 CD8+T 细胞水平低的“冷”肿瘤可能需要 CTLA-4 抑制剂的额外推动，以帮助 T 细胞进入肿瘤。因此，根据肿瘤中 CD8+T 细胞负担的高低，受试者将分别接受 nivolumab 单药治疗或 nivolumab 联合 ipilimumab 治疗。

- **肿瘤突变负荷（TMB）** FDA 正在评估的另一个生物标志物是 TMB。肿瘤中的每一个突变都有可能产生一种新抗原，可对免疫系统发出警示，警惕潜在的入侵者。几年前，纽约纪念斯隆凯特琳癌症中心的 Hellmann 博士发现，高 TMB 的 NSCLC 患者在使用 pembrolizumab 治疗时表现良好。之后，多项研究结果均证实，高 TMB 与检查点抑制剂的临床疗效呈正相关。

2017 年，pembrolizumab 获 FDA 批准用于治疗微卫星不稳定性高的肿瘤，且无须考虑肿瘤病发部位。这是 FDA 第一次基于生物标志物批准一种药物而非单一的肿瘤适应证。然而，生物标志物检测也存在一定不足，如用于检测 PD-L1 高表达的 4 种不同免疫组化测试均已获得 FDA 批准，可用于对包括 NSCLC 在内的部分肿瘤的检测，但 PD-L1 的表达并不能准确预测患者对所有情况下对检查点抑制剂的反应。Hellmann 博士称：“不同生物标志物可能会对患者的反应提供不同帮助。”因此，我们可通过探索更多不同的生物标志物，多方面预测患者的临床疗效。

肠道检查

有研究发现，肠道微生物的组成和多样性可能是影响机体对免疫检查点抑制剂应答的另一个重要因素。MD 安德森癌症中心的 Wargo 博士与其合作伙伴开展了一项 I 期研究，探索肠道微生物组成及多样性对免疫检查点抑制剂反应的影响。这项研究以转移性黑色素瘤患者为研究对象，在开始进行抗 PD-1 治疗前，进行以下 3 种治疗中的 1 种：①口服含有来自抗 PD-1 应答者的粪便微生物群的药片；②口服模拟抗 PD-1 应答者的粪便微生物群的混合微生物药片；③安慰剂。研究人员将在整个治疗过程中对肠道微生物组进行纵向检查，以确保引入微生物群的稳定性和移植。

在另一项 II 期研究中，匹兹堡大学的 Zarour 博士正在研究长期抗 PD-1 应答者的粪便微生物群移植是否能提高 PD-1 抑制剂在对 PD-1 耐药的黑色素瘤患者中的治疗效果。

与 Wargo 和其他人一样，扎鲁和他在美国国家癌症研究所的同事们正致力于确定是哪些特定的微生物群调节着免疫检查点的阻断。Wargo 博士指出，在确定调节免疫检查点阻断的具体微生物组合前，还有很长一段路要走，但这也是十分重要的第一步。

打破疗效的天花板

美国国家肿瘤协会（NCI）的 Gulley 博士说：“机体对检查点抑制剂应答的前提是，T 细胞需处于肿瘤微环境中，然而许多肿瘤细胞的外渗使其逃避了 T 细胞的浸润。”当前，研究人员也在积极探索这一问题的解决方法。

- **转化生长因子 β (TGF- β)** TGF- β 是具有包括免疫功能在内的多功能细胞因子，也是禁止 T 细胞进入肿瘤微环境的“哨兵”。M7824 是一个双功能融合蛋白，可结合靶向 PD-L1 的单克隆抗体与吸收 TGF- β 的“陷阱”，当前，Gulley 与他的同事已经开始使用 M7824 对没有太多潜在免疫反应的转移性去势抵抗性前列腺癌患者进行 I 期和 II 期研究。这项研究设计加速评价 4 种不同的研究药物针对 5 种不同免疫靶点的应用效果。Gulley 解释，这是一种适应性的研究设计，随着研究进展，添加另一种治疗药物，直到得到明确的临床信号。试图通过多种途径同时攻击不同免疫靶点，尽快找到提高肿瘤免疫治疗疗效的关键。

- **CD40 抗体疗法** 同时，还可使用 CD40 抗体疗法启动免疫系统，并使肿瘤对检查点抑制剂敏感。当前研究数据表明，CD40 可以作为一个激动剂，将不能产生足够免疫应答的冷肿瘤转化为热肿瘤，使其对药物产生免疫应答。

宾夕法尼亚大学团队正在与帕克研究所合作进行 Ib 期和 II 期临床研究，研究抗 CD40 抗体是否能提高检查点抑制剂对胰腺癌患者的疗效，所有患者将随机接受抗 CD40 抗体、nivolumab 或联合治疗。另外，抗 CD40 抗体结合 nivolumab 的治疗方法也将在转移性黑色素瘤和肺癌患者中进行测试。研究人员希望这种方法能够促使有效的免疫治疗，即使是在最难治愈的肿瘤中。

更早更安全地治疗

检查点抑制剂在肿瘤早期的应用也是研究人员的探索方向之一，理论认为，检查点抑制剂可能对早期肿瘤有更好的反应，因为在疾病初期，肿瘤对机体的免疫攻击尚未形成良好的防御。

来自约翰霍普金斯医学院的 Topalian 博士和他的团队也正在探索检查点抑制剂在各种肿瘤患者术前辅助治疗中的应用效果，今年 5 月，他们在《新英格兰医学杂志》上发表了一篇名为《NeoadjuvantPD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer》的文章，首次报道了术前未经治疗的早期 NSCLC 患者接受 nivolumab 治疗的效果。

同时，研究人员还在积极探索免疫相关不良事件（irAEs）。在免疫治疗过程中，皮肤、胃肠道、内分泌腺和肝脏相关的 irAEs 最为常见。根据临床实践指南，大多数 irAEs 可通过调整给药剂量、停止治疗或使用类固醇加以缓解。然而，也可能发生罕见和不可逆的情况，如 I 型糖尿病等。

帕克研究所总裁兼首席执行官 Bluestone 博士说，帕克研究所一直在制定一项战略计划，通过了解不良事件的生物学、生物化学和遗传学基础，确定高危人群，并设计出避免相关不良事件的方法。另外，Bluestone 博士提到，他们可能还会更多地了解 I 型糖尿病等罕见 irAEs 的发生原因。

尽管检查点抑制剂的有效性和安全性存在一定不足，但其仍开创了肿瘤治疗的新纪元。未来，也将继续有更多的研究不断探索、优化免疫疗法的临床应用效果。

桐树文章~EGFR 突变与 ALK 融合共存

两者共存在多灶性肺腺癌中多见



Concomitant EGFR Mutation and EML4-ALK rearrangement in lung adenocarcinoma is more frequent in multifocal lesions

背景

EGFR 突变与 ALK 融合被认为是相互排斥的，然而约有 1% 的 NSCLC 患者被报道同时存在 EGFR 突变与 ALK 融合。本研究旨在探索同时存在 EGFR 突变与 ALK 融合的肺腺癌患者在病理特征和遗传特征方面的肿瘤间异质性。

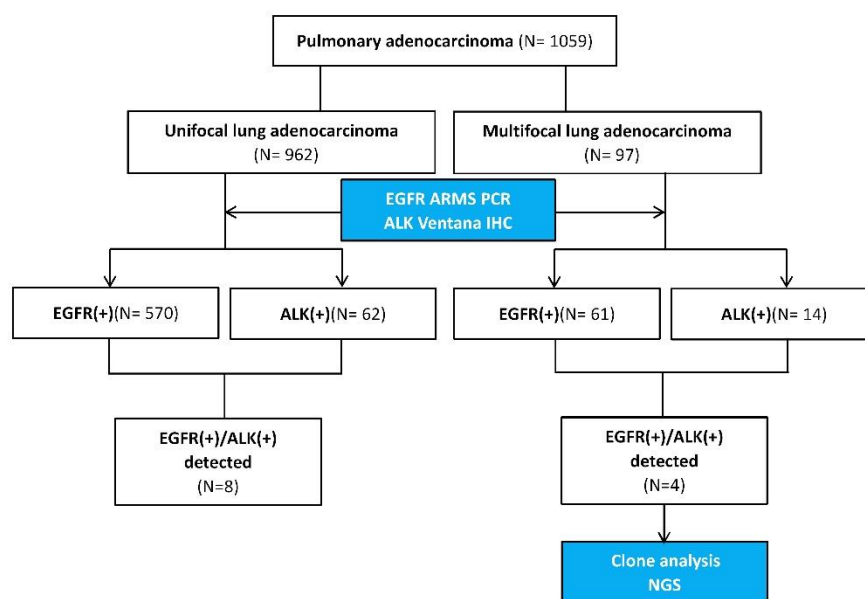
方法

本研究共收集了 1059 例肺腺癌病理组织标本。采用 ARMS-PCR 方法筛选存在 EGFR 突变的样本，IHC 和 FISH 方法筛选存在 ALK 融合的样本。对于同时存在 EGFR 突变与 ALK 融合的多灶性肺腺癌患者样本，基于二代测序法（NGS）进行全外显子组测序，并进行克隆进化分析。

结果

1059 例患者中有 97 例为多灶性肺腺癌（图 1A）。其中发生 EGFR 突变的患者占 62.89%（61/97），发生 ALK 融合的患者占 14.43%（14/97），同时发生 EGFR 突变和 ALK 融合的患者占 4.71%（4/97）。962 例单发肺腺癌中，发生 EGFR 突变的患者占 58.25%（570/962），发生 ALK 融合的患者占 6.44%（62/962），同时发生 EGFR 突变和 ALK 融合的患者占 0.83%（8/962）（图 1B）。

A



B

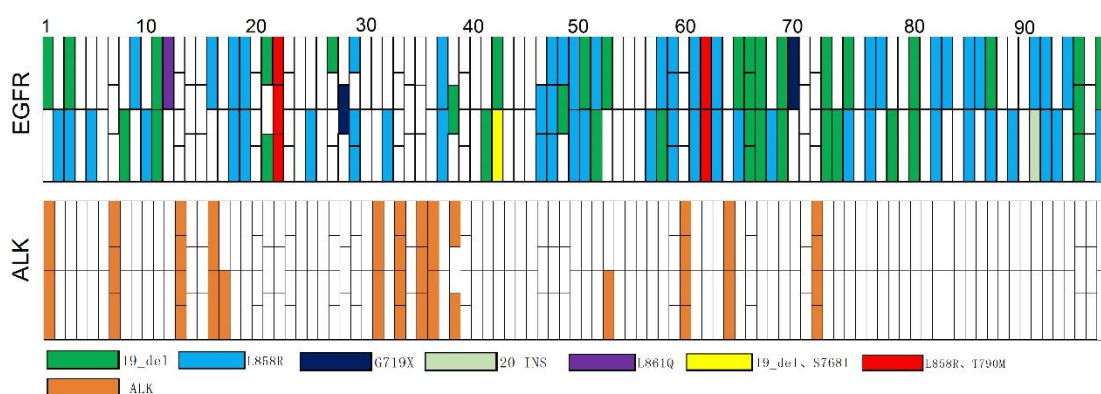


图1 A 研究人群筛选流程图；B EGFR/ALK状态的总体分布

我们报道了 4 例同时发生 EGFR 突变和 ALK 融合的多灶性肺腺癌不同的病理形态和分子模式，通过影像学、病理学、分子检测以及克隆进化分析发现肿瘤间存在异质性。

病例 1 是 1 例 55 岁非吸烟女性，CT 扫描显示右上叶有一 1.8×1.2cm 肿块，临近胸膜处的右下叶有小结节（图 2）。

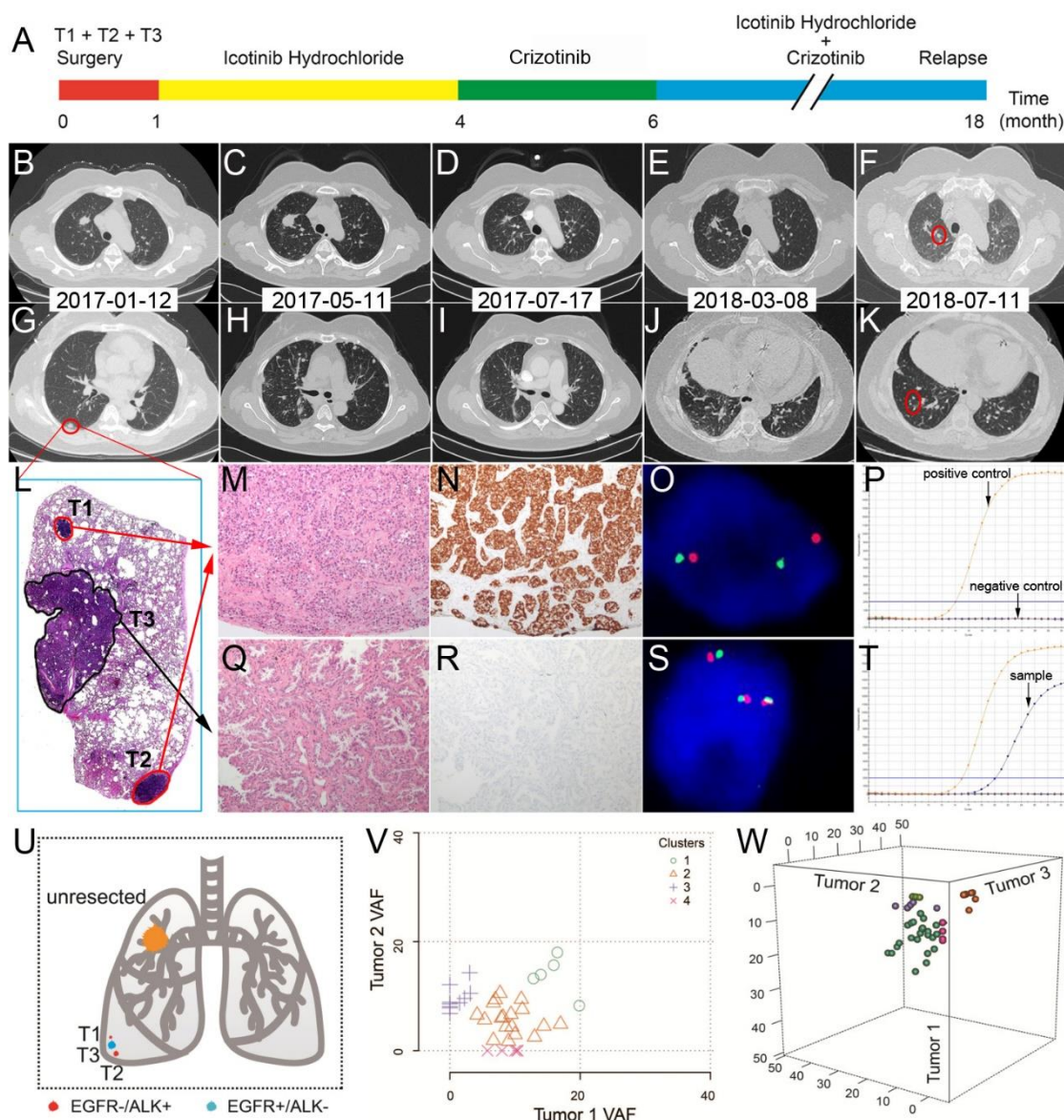


图2 病例1的诊断与治疗

A 治疗过程；B-K 治疗前后CT结果；L, M, Q HE染色结果；N, R IHC结果；O, S FISH结果，显示在T1和T2中ALK表达阳性，T3中ALK表达阴性；P, T ARMS-PCR结果显示在T1和T2中无EGFR突变，T3中存在EGFR突变；U 病灶模型；V, W 克隆进化分析结果

病例 2 是病例 1 是 1 例 57 岁非吸烟女性，因呼吸困难被送至医院，CT 扫描显示左上叶有一实体结节（LUL，3.2cm×3.9cm），左下叶有一磨玻璃结节（LLL，2.3cm×1.6cm）（图 3）。

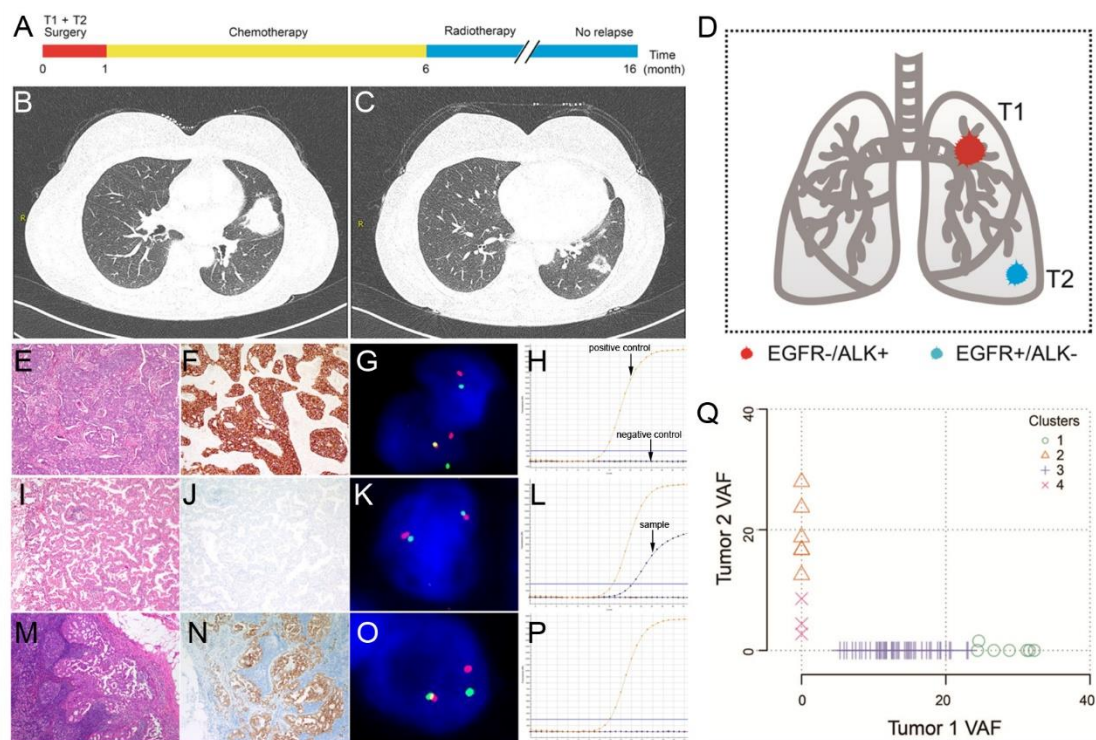


图3 病例2的诊断与治疗

A 治疗过程；B, C T1和T2的CT结果；D 病灶模型；E, I: HE染色结果；F, G IHC和FISH结果显示在T1中ALK表达阳性；J, K T2中ALK表达阴性；H ARMS-PCR结果显示在T1中无EGFR突变；L T2中存在EGFR突变；M-P 转移淋巴结的HE染色，IHC，FISH以及ARMS-PCR结果；Q 克隆进化分析结果

结论:

本研究强调了区分肺内转移瘤和多原发肿瘤的重要性，以及评估同时发生 EGFR 突变和 ALK 融合的多灶性肺腺癌中 EGFR 突变及 ALK 融合的相对丰度的重要性。

桐树生物资质介绍

完整的检测资质

上海总部&研发中心

通过国家卫生部临检中心检测相关认证，专业从事肿瘤临床检测及医学转化等科研服务

广州临检中心

占地面积 2,500 平方米，设备设施配套齐全，符合国家临床检测综合实验室和基因检测实验室标准

常州生产中心

占地面积1200平方米，拥有3个符合GMP规范的试剂生产车间，1个独立标准质控实验室

上海临检中心资质



广州临检中心资质

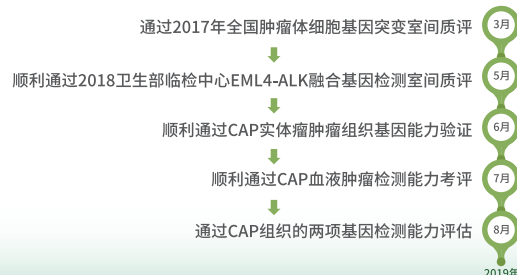


严格的认证与质控

28次
满分通过



美国病理学家协会
College of American Pathologists, CAP



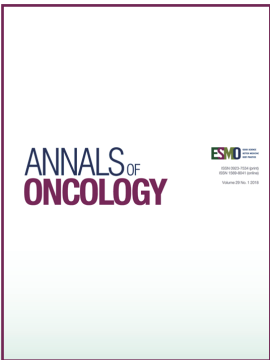
MULI-SEQ™ NGS微量超灵敏建库试剂盒：获得第一届NGS建库大赛二等奖

转化性研究成果获国际权威杂志认可

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



ANNALS OF ONCOLOGY



Journal of Thoracic Oncology 两篇



small

