**1**  检测总览

## >1.1 送检信息

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 受检信息 | | | | | |
|  |  |  |  | |  |
| 送 检 医 院 | {{sample.company}} | | | | |
| 姓 名 | {{sample.patient\_name}} |  | 性 别 | {{sample.gender}} | |
| 年 龄 | {{sample.age}} |  | 受 检 编 号 | {{sample.sample\_parent\_id}} | |
| 临 床 诊 断 |  |  | 家 族 病 史 |  | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 样本信息 | | | | | |
|  |  |  |  | |  |
| 样 本 类 型 | {{sample.sample\_type}} |  | 样 本 数 量 | {{sample.sample\_amount}} | |
| 样 本 编 号 | {{sample.sample\_id}} |  | 病 理 编 号 | {{sample.pathological\_id}} | |
| 采 集 部 位 |  |  | 采 集 日 期 |  | |
| 病 理 诊 断 | {{sample.pathol\_diagn}} |  | 接 收 日 期 | {{sample.receive\_data|replace(“-”,”.”)}} | |

**>1.2 检测项目简介**

|  |  |
| --- | --- |
| **检测方法** | 基于扩增子的高通量测序法 |
|  |  |
| **检测平台** | Illumina Nextseq 500/ Nextseq CN500/ Miseq/ MiSeqDx |
|  |  |
| **检测内容** | 本产品检测范围覆盖40个基因，这些基因为已获批或处于临床研究阶段的靶向药物的相关标志物。本产品可检测目标区域范围内的点突变、插入缺失、融合、拷贝数扩增以及微卫星状态（MSS/MSI）和化疗药物代谢相关酶类多态性位点（仅当肿瘤类型为肠癌时输出化疗药物相关多态性位点的检测结果）。 |
|  |  |
| **检测意义** | 本产品可为临床医生提供相关疾病临床治疗的建议。 |
|  |  |

**>1.3 检测结果**

{%p if “子宫内膜癌” in sample.tumor\_list%}

## 子宫内膜癌分子分型结果

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 检测内容 | 检测结果 | 分型结果 | 临床意义 |
| {%tr for a in var.ec\_type.POLE\_level12\_withECtype + [msi] + var.ec\_type.TP53\_level12\_withECtype%} | | | |
| **{%p if a.var\_id==”MSI-H” or a.var\_id==”MSS”%}**  **MSI**  **{%p else%}**  **{%p if “,” in a.gene\_symbol and (a.bio\_category==”Sv” or a.bio\_category == “PSeqRnaSv”)%}**  **{%p if a.five\_prime\_gene != a.three\_prime\_gene %}**  ***{{a.five\_prime\_gene}}***  ***{{a.three\_prime\_gene}}***  **{%p else%}**  ***{{a.five\_prime\_gene}}***  **{%p endif%}**  **{%p else%}**  ***{{a.gene\_symbol}}***  **{%p endif%}**  **{%p endif%}** | {%p if a.var\_id==”MSI-H”%}  MSI-H  {%p elif a.var\_id==”MSS”%}  MSS  {%p else%}  {%p if a.result==”nofound”%}  {%if a.gene\_symbol==”POLE”%}未检测到热点突变{%else%}未检测到具有临床意义的突变{%endif%}  {%p else%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p != “p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p endif%}  {%p endif%} | {%p if var.ec\_type.var\_id == “POLE-ultramutated type EC”%}  {%vm%}*POLE*突变型（POLE mutation，POLE mut）  {%p elif var.ec\_type.var\_id == “MSI-H type EC”%}  错配修复功能缺陷（Mismatch repair deficiency，MMRd）  {%p elif var.ec\_type.var\_id == “CNH type EC”%}  *TP53*基因突变（p53 abnormality，p53 abn）  {%p elif var.ec\_type.var\_id == “CNL type EC”%}  非特异性分子谱（Non-specific molecular profile，NSMP）  {%p endif%} | {%vm%}{%if “Poor” in var.ec\_type.clinical\_significance%}预后最差{%elif “Better” in var.ec\_type.clinical\_significance%}预后最好{%else%}预后中等{%endif%} |
| {%tr endfor%} | | | |

**注：**

1. 《子宫内膜癌分子检测中国专家共识》推荐结合POLE基因核酸外切酶结构域突变状态、MMR/MSI状态和p53状态进行分子分型，并根据WHO女性生殖器官肿瘤分类(第5版)分为4种类型：POLE mut、MMRd、p53abn和NSMP。其中，POLE突变型（POLE mut）表示POLE基因核酸外切酶结构域发生致病变异、错配修复功能缺陷（MMRd）表示dMMR或MSI-H、p53abn表示p53蛋白表达异常或TP53基因突变、非特异分子谱（NSMP）通常等同于p53蛋白表达正常或TP53基因野生型。
2. 本项目采用NGS法检测POLE基因突变、MSI状态和TP53基因突变，遵循以下判断顺序进行分子分型：① 首先依据POLE基因检测结果进行判断，发生POLE基因致病变异时，则判为POLE突变型（POLE mut）；② 在POLE基因为野生型或发生非致病变异时，再根据MSI状态进行判断，若为MSI-H，则判定为错配修复功能缺陷（MMRd）；③ 若MSI状态为MSS时，进一步依据p53状态进行判断，若TP53基因为突变状态（致病性/疑似致病性突变），则判定为TP53基因突变（p53 abnormality，p53 abn）；若TP53基因为野生型状态（无突变、良性、疑似良性、意义不明确突变），则判定为非特异性分子谱（Non-specific molecular profile，NSMP）。

{%p endif%}

## 靶向/免疫治疗相关标志物检测结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **检测结果** | **丰度/拷贝数** | **变异分类** | **临床意义** |
| {%tr if msi.var\_id==”MSI-H”%} | | | | |
| **MSI** | 微卫星高不稳定（MSI-H） | / | I类 | {%p if msi.evi\_sum.evi\_split.Predictive%}  {%p for b in msi.evi\_sum.evi\_split.Predictive%}  {{b.regimen\_name}}（{{b.clinical\_significance\_cn}}，{{b.evi\_conclusion\_simple}}级）  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if msi.evi\_sum.evi\_split.Prognostic%}  {%p for b in msi.evi\_sum.evi\_split.Prognostic %}  预后{{b.clinical\_significance\_cn }}（ / ，{{b.evi\_conclusion\_simple }}级）  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if msi.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic%}  {%p for b in msi.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic %}  辅助诊断（ / ，{{b.evi\_conclusion\_simple }}级）  {%p endfor%}  {%p endif%} |
| {%tr endif%} | | | | |
| {%tr if var.knb%} | | | | |
| ***KRAS/***  ***NRAS/***  ***BRAF* V600E** | 野生型 | - | - | {%p if var.knb.evi\_sum.evi\_split.Predictive%}  {%p for b in var.knb.evi\_sum.evi\_split.Predictive%}  {{b.regimen\_name}}（{{b.clinical\_significance\_cn}}，{{b.evi\_conclusion\_simple}}级）  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if var.knb.evi\_sum.evi\_split.Prognostic%}  {%p for b in var.knb.evi\_sum.evi\_split.Prognostic %}  预后{{b.clinical\_significance\_cn }}（ / ，{{b.evi\_conclusion\_simple }}级）  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if var.knb.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic%}  {%p for b in var.knb.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic %}  辅助诊断（ / ，{{b.evi\_conclusion\_simple }}级）  {%p endfor%}  {%p endif%} |
| {%tr endif%} | | | | |
| {%tr if var.var\_somatic.level\_I + var.var\_somatic.level\_II %} | | | | |
| {%tr for a in var.var\_somatic.level\_I + var.var\_somatic.level\_II %} | | | | |
| **{%p if “,” in a.gene\_symbol and (a.bio\_category==”Sv” or a.bio\_category == “PSeqRnaSv”)%}**  **{%p if a.five\_prime\_gene != a.three\_prime\_gene %}**  ***{{a.five\_prime\_gene}}***  ***{{a.three\_prime\_gene}}***  **{%p else%}**  ***{{a.five\_prime\_gene}}***  **{%p endif%}**  **{%p else%}**  ***{{a.gene\_symbol}}***  **{%p endif%}** | {%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}  {%p if a.hgvs\_p!=”p.?”%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}} {{a.hgvs\_p}}  {%p else%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}  {%p endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p if a.judge\_mergeMET%}  （MET exon14 skipping）  {%p endif%}  {%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}  扩增  {%p elif a.bio\_category==”Sv”%}  {%p if a.five\_prime\_gene ==”MET” and a.three\_prime\_gene ==”MET”%}  MET exon14 skipping  {%p else%}  {%p for b in a.merge\_sv\_list%}  {{b}}融合  {%p endfor%}  {{a.five\_prime\_transcript}}/{{a.three\_prime\_transcript}}  {%p endif%}  {%p endif%} | {%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}  {{a.freq\_str}}  {%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}  {{a.cn\_mean}}  {%p elif a.bio\_category==”Sv”%}  {{a.copies}} copies  {%p endif%}  {%p if a.judge\_mergeMET%}  （{{a.freq\_2}}）  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_s==5%}  I类  {%p else%}  II类  {%p endif%} | {%p if a.evi\_sum.evi\_split.Predictive%}  {%p for b in a.evi\_sum.evi\_split.Predictive%}  {{b.regimen\_name}}（{{b.clinical\_significance\_cn}}，{{b.evi\_conclusion\_simple}}级）  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if a.evi\_sum.evi\_split.Prognostic%}  {%p for b in a.evi\_sum.evi\_split.Prognostic %}  预后{{b.clinical\_significance\_cn }}（ / ，{{b.evi\_conclusion\_simple }}级）  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if a.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic%}  {%p for b in a.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic %}  辅助诊断（ / ，{{b.evi\_conclusion\_simple }}级）  {%p endfor%}  {%p endif%} |
| {%tr endfor%} | | | | |
| {%tr endif%} | | | | |
| {%tr if msi.var\_id==”MSS”%} | | | | |
| **MSI** | 微卫星稳定（MSS） | / | - | - |
| {%tr endif%} | | | | |

**注：**

1. 参照美国病理协会（Association for Molecular Pathology, AMP）、美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）和美国病理学家协会（College of American Pathologists, CAP）联合发布的肿瘤变异解读及报告指南(PMID: 27993330)中的变异分类方法，综合变异在治疗、诊断和预后方面相关研究证据，将变异分为4类：I类为强临床意义；II类为潜在临床意义；III类为临床意义不明；IV类为良性/可能良性。上表仅列出I-II类变异。
2. 变异的临床意义相关性证据水平分为A、B、C、D四个等级，A级：对应癌种中FDA/NMPA批准或指南推荐的治疗、诊断和（或）预后的相关标志物; B级：专家共识或III/IV期临床试验研究表明对患者肿瘤治疗有敏感或耐药、或具有诊断、预后意义的生物标志物；C级: FDA/NMPA批准或专业指南推荐的在其他癌种对某个治疗方案敏感或耐药的标志物；或者是作为临床试验入组标准的标志物；或者是多个小型研究结果证实具有诊断或预后意义的标志物；D级: 临床前研究表明具有潜在的治疗意义，或基于小型研究或多个案例报告可能作为辅助疾病诊断或预后的标志物（结论未形成共识）。具有明确临床意义的I类变异，对应药物敏感性证据级别为A级和B级；具有潜在临床意义的II类变异，对应药物敏感性证据级别为C级和D级；临床意义尚不明确的III类变异不做药物敏感性分析。
3. 本产品共检测55个MS位点，MSI阳性阈值为15%，高于15％则判定该样本为MSI-H，反之为MSS。微卫星状态检测的准确性受肿瘤细胞含量影响较大，结果仅供参考。
4. **肿瘤发生发展相关变异**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **基因** | **检测结果** | **丰度/拷贝数** |
| {%tr if var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug%} | | |
| {%tr for a in var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug%} | | |
| **{%p if “,” in a.gene\_symbol and (a.bio\_category==”Sv” or a.bio\_category == “PSeqRnaSv”)%}**  **{%p if a.five\_prime\_gene != a.three\_prime\_gene %}**  ***{{a.five\_prime\_gene}}***  ***{{a.three\_prime\_gene}}***  **{%p else%}**  ***{{a.five\_prime\_gene}}***  **{%p endif%}**  **{%p else%}**  ***{{a.gene\_symbol}}***  **{%p endif%}** | {%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}  {%p if a.hgvs\_p!=”p.?”%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}} {{a.hgvs\_p}}  {%p else%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}  {%p endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}  扩增  {%p elif a.bio\_category==”Sv”%}  {%p if a.five\_prime\_gene ==”MET” and a.three\_prime\_gene ==”MET”%}  MET exon14 skipping  {%p else%}  {%p for b in a.merge\_sv\_list%}  {{b}}融合  {%p endfor%}  {{a.five\_prime\_transcript}}/{{a.three\_prime\_transcript}}  {%p endif%}  {%p endif%} | {%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}  {{a.freq\_str}}  {%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}  {{a.cn\_mean}}  {%p elif a.bio\_category==”Sv”%}  {{a.copies}} copies  {%p endif%} |
| {%tr endfor%} | | |
| {%tr else%} | | |
| 未检测到相关变异 | | |
| {%tr endif%} | | |

**注：**

上表所列变异为肿瘤发生发展相关的体细胞变异。根据现阶段可及资料此类变异的研究主要集中于细胞学和信号通路方面，暂无明确临床意义，详解请见“体细胞变异解析”。

1. **化疗药物相关标志物检测结果**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 基因 | 检测位点 | 基因型 | 临床意义 | 证据水平 |
| **{%tr for a in chemo.dbsnp\_simple\_nosplitdrug%}** | | | | |
| ***{{a.gene\_symbol}}*** | {{a.dbsnp}} | {{a.genotype}} | {%p for b in a.inter%}  {{b}}  {%p endfor%} | {{a.evi\_level}} |
| **{%tr endfor%}** | | | | |

**注：**

1. 化疗药物证据水平划分依据参考PharmGKB数据库，共分为1A/1B/2A/2B/3/4这6个等级：

1A级：由临床药物基因组学实施联盟（CPIC）或遗传药理学指南认可，或者应用于其他主要卫生系统；

1B级：注释基于多项有统计显著性的研究；

2A级：注释基于多项重复研究，并且该基因为明确的药物代谢基因；

2B级：注释基于多项重复研究，但其中一些研究没有统计学意义或影响较小；

3级：注释仅基于一项有显著性差异的研究，或多项研究但缺乏明显药效关联；

4级：注释仅基于病例报告，非权威性研究或体外分子功能研究。

1. 如果同一个药物不同SNP位点对药物疗效或毒性预测的结论不一致，以证据水平级别高的为准。

## 伴随诊断或NCCN指南推荐标志物检测结果汇总

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 标志物 | 转录本参考序列 | 相关肿瘤 | 结果 | 丰度/拷贝数 | 临床意义 |
| {%tr for a in var.cdx.format3\_forCP\_splittumor%} | | | | | |
| *{{a.gene\_symbol}}* | {{a.transcript}} | {{a.gene\_tumor}} | {%p if a.var\_info%}  {%p if “MET-MET” in a.var\_info%}  MET exon14 skipping  {%p elif a.merge\_sv\_list%}  {%p for b in a.merge\_sv\_list%}  {{b}}融合  {%p endfor%}  {%p else%}  {{a.var\_info}}  {%p endif%}  {%p if a.note%}  （MET exon14 skipping）  {%p endif%}  {%p else%}  未检测到  {%p endif%} | {%p if a.freq%}  {%p if “融合” in a.var\_info%}  {{a.freq}} copies  {%p else%}  {{a.freq}}  {%p endif%}  {%p if a.note\_freq%}  （{{a.note\_freq}}）  {%p endif%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | {%p if a.level%}  {%p if a.level==”5”%}  I类  {%p elif a.level==”4”%}  II类  {%p else%}  III类  {%p endif%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| {%tr endfor%} | | | | | |

## 临床意义不明变异

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **基因** | **检测结果** | **丰度/拷贝数/基因型** |
| {%tr if var.var\_somatic.level\_III%} | | |
| {%tr for a in var.var\_somatic.level\_III%} | | |
| **{%p if “,” in a.gene\_symbol and (a.bio\_category==”Sv” or a.bio\_category == “PSeqRnaSv”)%}**  **{%p if a.five\_prime\_gene != a.three\_prime\_gene %}**  ***{{a.five\_prime\_gene}}***  ***{{a.three\_prime\_gene}}***  **{%p else%}**  ***{{a.five\_prime\_gene}}***  **{%p endif%}**  **{%p else%}**  ***{{a.gene\_symbol}}***  **{%p endif%}** | {%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}  {%p if a.hgvs\_p!=”p.?”%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}} {{a.hgvs\_p}}  {%p else%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}  {%p endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}  扩增  {%p elif a.bio\_category==”Sv”%}  {%p if a.five\_prime\_gene ==”MET” and a.three\_prime\_gene ==”MET”%}  MET exon14 skipping  {%p else%}  {%p for b in a.merge\_sv\_list%}  {{b}}融合  {%p endfor%}  {{a.five\_prime\_transcript}}/{{a.three\_prime\_transcript}}  {%p endif%}  {%p endif%} | {%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}  {{a.freq\_str}}  {%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}  {{a.cn\_mean}}  {%p elif a.bio\_category==”Sv”%}  {{a.copies}} copies  {%p endif%} |
| {%tr endfor%} | | |
| {%tr else%} | | |
| 未检测到相关变异 | | |
| {%tr endif%} | | |

**注：**

上表所列变异为意义未明变异，根据现阶段可及的参考资料，无此类变异的功能学和临床研究证据，不排除随着研究进展此类变异的功能学或临床意义的改变。

**2** 检测结果详细解读

{%p if “子宫内膜癌” in sample.tumor\_list%}

**>2.1 子宫内膜癌分子分型结果解读**

|  |  |
| --- | --- |
| **{%p if var.ec\_type.var\_id == “POLE-ultramutated type EC”%}**  ***POLE*突变型（POLE mutation，POLE mut）**  **{%p elif var.ec\_type.var\_id == “MSI-H type EC”%}**  **错配修复功能缺陷（Mismatch repair deficiency，MMRd）**  **{%p elif var.ec\_type.var\_id == “CNH type EC”%}**  ***TP53*基因突变（p53 abnormality，p53 abn）**  **{%p elif var.ec\_type.var\_id == “CNL type EC”%}**  **非特异性分子谱（Non-specific molecular profile，NSMP）**  **{%p endif%}** | |
| 背景介绍 | 2013年，癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas，TCGA）多组学研究（PMID: 23636398）全面揭示了子宫内膜癌分子遗传图谱，提出新的分子分型策略，依据多组学特征和预后的关联性分为4个亚型：*POLE*（ultramutated）、MSI（hypermutated）、copy-number high（serous-like）和copy-number low（endometrioid），用于患者预后和复发风险评估；其中，*POLE*亚型预后最好，copy-number high亚型预后最差。由于TCGA研究通过高通量测序进行分型，临床实现难度大，后被简化成ProMisE分型（PMID: 26172027），通过错配修复（mismatch repair，MMR）蛋白、p53蛋白和*POLE*基因检测进行分型（4种分子分型分别为POLE EDM、MMR-D、p53 wt和p53 abn），与TCGA分型一致性非常高，更贴合临床实践，简单易操作，该分子分型遂逐步进入临床实践中。  2020年，分子分型纳入美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）指南和世界卫生组织（World Health Organization，WHO）女性生殖器官肿瘤分类标准（第5版）中。2021年，基于分子分型的风险评估规则被纳入欧洲妇科肿瘤协会（European Society of Gynaecological Oncology，ESGO）指南中（PMID: 33604759）。2021年，国内基于子宫内膜癌在分子分型、个体化治疗等领域的最新研究进展，针对子宫内膜癌肿瘤组织样本的分子病理学检测制定了《子宫内膜癌分子检测中国专家共识》（以下简称为“共识”）。共识推荐所有确诊的子宫内膜癌患者进行分子分型，推荐对符合检测标准的子宫内膜癌患者进行遗传咨询及林奇综合征相关MMR基因胚系突变检测以确诊林奇综合征。共识推荐结合POLE基因核酸外切酶结构域突变状态、MMR/MSI状态和p53状态进行子宫内膜癌分子分型。根据WHO女性生殖器官肿瘤分类（第5版）分为4种类型：POLE mut（POLE突变型，POLE mutation）、MMRd（错配修复功能缺陷，MMR deficiency）、p53 abn（p53蛋白异常/*TP53*基因突变，p53 abnormality）和NSMP（非特异性分子谱，non-specific molecular profile）。判断顺序基于下图的流程：    注：图中MSS包含MSI-L和MSS。2019年ESMO指南建议取消MSI-H和MSI-L描述，推荐MSI检测结果分别为MSI和MSS，将MSI-H归类为MSI，将MSI-L和MSS归类为MSS。 |
| 临床预后 | 本次检测结果显示患者的子宫内膜癌分子分型为{%if var.ec\_type.var\_id == “POLE-ultramutated type EC”%}POLE突变型（POLE mut）{%elif var.ec\_type.var\_id == “MSI-H type EC”%}错配修复功能缺陷（MMRd）{%elif var.ec\_type.var\_id == “CNH type EC”%}TP53基因突变（p53 abn）{%elif var.ec\_type.var\_id == “CNL type EC”%}非特异性分子谱（NSMP）{%endif%}，该分型患者预后{%if “Better” in var.ec\_type.clinical\_significance%}最好{%elif “Poor” in var.ec\_type.clinical\_significance %}最差{%else%}中等{%endif%}。 |
| **临床辅助治疗**  **决策参考** | {{var.ec\_type.variant\_desc\_cn}}  {{var.ec\_type.evi\_interpretation|e}} |

{%p endif%}

**>2.{% if “子宫内膜癌” in sample.tumor\_list%}2{%else%}1{%endif%} 靶向/免疫治疗相关标志物检测结果解读**

{%p if msi.var\_id==”MSI-H”%}

|  |  |
| --- | --- |
| **微卫星高不稳定（MSI-H）** | |
|  | |
| 检测介绍 | 微卫星（Microsatellite）是基因组中的短串联重复序列，一般由1-6个核苷酸组成。DNA复制时，肿瘤细胞内的微卫星由于重复单位的插入或缺失而造成的微卫星长度的变化，从而出现微卫星不稳定性（Microsatellite Instability, MSI）状态。研究表明MSI是由错配修复（Mismatch Repair，MMR）基因突变或功能缺陷引起的（PMID: 25701956）。MSI在多种癌种中被发现，包括子宫内膜癌、结直肠癌和胃癌等。现阶段已有多种PD-1/PD-L1抗体类药物被FDA/NMPA获批用于MSI-H结直肠癌或其他实体瘤的治疗，包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗±伊匹木单抗、替雷利珠单抗、恩沃利单抗和斯鲁利单抗等。请结合临床实际情况确定免疫治疗方案。 |
| **研究证据** | {%p if msi.evi\_sum.evi\_split%}  {%p if msi.evi\_sum.evi\_split.Predictive\_merge%}  {%p for b in msi.evi\_sum.evi\_split.Predictive\_merge%}  **{{b.regimen\_name}}：**  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if msi.evi\_sum.evi\_split.Prognostic%}  {%p for b in msi.evi\_sum.evi\_split.Prognostic %}  **预后相关：**  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if msi.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic%}  {%p for b in msi.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic %}  **辅助诊断相关：**  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |

{%p endif%}

{%p if var.knb%}

|  |  |
| --- | --- |
| ***KRAS/NRAS/BRAF* V600E 野生型** | |
|  | |
| **基因简介** | KRAS基因是人体内最为常见的原癌基因，其负责编码的RAS蛋白在细胞内的信号通路中起着信号转导作用，KRAS突变在多种肿瘤中均有发生，比如在肺癌中约占15–25%（PMID: 18794081），在结直肠癌中高达40%（PMID: 19679400）。NRAS基因同KRAS、HRAS基因一样隶属于RAS基因家族，其负责编码的RAS蛋白在多种细胞信号通路中起着信号转导作用，在细胞的生存与增殖等活动中处于重要位置。NRAS在结直肠癌患者中的突变率相对较高，约为1～6%，主要发生位置为2～4号外显子，同时NRAS也是结直肠癌中重要的分子标志之一。BRAF，又名丝氨酸/苏氨酸激酶，其在丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）级联（PMID: 15520807）的调节中起关键作用。BRAF基因突变在多种肿瘤中均有报道，包括黑色素瘤（PMID: 12068308）、肺癌、结直肠癌（PMID: 19537845）等，是一种常见的原癌基因。 |
| **变异解读** | - |
| **研究证据** | {%p if var.knb.evi\_sum.evi\_split%}  {%p if var.knb.evi\_sum.evi\_split.Predictive\_merge%}  {%p for b in var.knb.evi\_sum.evi\_split.Predictive\_merge%}  **{{b.regimen\_name}}：**  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if var.knb.evi\_sum.evi\_split.Prognostic%}  {%p for b in var.knb.evi\_sum.evi\_split.Prognostic %}  **预后相关：**  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if var.knb.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic%}  {%p for b in var.knb.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic %}  **辅助诊断相关：**  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |

{%p endif%}

{%p if var.var\_somatic.level\_I+var.var\_somatic.level\_II%}

{%p for a in var.var\_somatic.level\_I+var.var\_somatic.level\_II%}

|  |  |
| --- | --- |
| **{%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}**  ***{{a.gene\_symbol}}* {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}**  **{%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}**  ***{{a.gene\_symbol}}* 扩增**  **{%p elif a.bio\_category==”Sv” or a.bio\_category==”PSeqRnaSv”%}**  **{%if a.five\_prime\_gene ==”MET” and a.three\_prime\_gene ==”MET”%}*MET* exon14 skipping{%else%}*{{a.five\_prime\_gene}}-{{a.three\_prime\_gene}}* 融合{%endif%}**  **{%p endif%}**  **{%p if a.judge\_mergeMET%}**  **（MET exon14 skipping）**  **{%p endif%}** | |
|  | |
| **基因简介** | {%p if “,” in a.gene\_symbol and (a.bio\_category==”Sv” or a.bio\_category == “PSeqRnaSv”)%}  {%p if a.five\_prime\_gene != a.three\_prime\_gene %}  {{a.five\_prime\_gene\_function|e}}  {{a.three\_prime\_gene\_function|e}}  {%p else%}  {{a.five\_prime\_gene\_function|e}}  {%p endif%}  {%p else%}  {{a.gene\_function|e}}  {%p endif%} |
| **变异解读** | {%if a.bio\_category==”Sv”%}{%if a.five\_prime\_gene ==”MET” and a.three\_prime\_gene ==”MET”%}{{a.variant\_desc\_cn|e}}{{a.variant\_interpret\_cn|e}}{%else%}本次检测到融合突变为{{a.five\_prime\_gene}}-{{a.three\_prime\_gene}}融合，融合模式为{{a.var\_desc\_merge}}。{%endif%}{%else%}{{a.variant\_desc\_cn|e}}{{a.variant\_interpret\_cn|e}}{%endif%}{%if a.judge\_mergeMET%}本次实验在RNA水平也检测到MET exon14 skipping。{%endif%} |
| **研究证据** | {%p if a.evi\_sum.evi\_split%}  {%p if a.evi\_sum.evi\_split.Predictive\_merge%}  {%p for b in a.evi\_sum.evi\_split.Predictive\_merge%}  **{{b.regimen\_name}}：**  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if a.evi\_sum.evi\_split.Prognostic%}  {%p for b in a.evi\_sum.evi\_split.Prognostic %}  **预后相关：**  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p if a.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic%}  {%p for b in a.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic %}  **辅助诊断相关：**  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  {%p endif%}  {%p else%}  目前关于该变异的临床治疗实践尚不明确。  {%p endif%} |

{%p endfor%}

{%p endif%}

{%p if msi.var\_id==”MSS”%}

|  |  |
| --- | --- |
| **微卫星稳定（MSS）** | |
|  | |
| **检测介绍** | 微卫星（Microsatellite）是基因组中的短串联重复序列，一般由1-6个核苷酸组成。DNA复制时，肿瘤细胞内的微卫星由于重复单位的插入或缺失而造成的微卫星长度的变化，从而出现微卫星不稳定性（Microsatellite Instability, MSI）状态。研究表明MSI是由错配修复（Mismatch Repair，MMR）基因突变或功能缺陷引起的（PMID: 25701956）。MSI在多种癌种中被发现，包括子宫内膜癌、结直肠癌和胃癌等。现阶段已有多种PD-1/PD-L1抗体类药物被FDA/NMPA获批用于MSI-H结直肠癌或其他实体瘤的治疗，包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗±伊匹木单抗、替雷利珠单抗、恩沃利单抗和斯鲁利单抗等。请结合临床实际情况确定免疫治疗方案。 |
| **研究证据** | - |

{%p endif%}

**>2.{% if “子宫内膜癌” in sample.tumor\_list%}3{%else%}2{%endif%} 肿瘤发生发展相关变异结果解读**

{%p if var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug%}

{%p for a in var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug%}

|  |  |
| --- | --- |
| **{%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}**  ***{{a.gene\_symbol}}* {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}**  **{%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}**  ***{{a.gene\_symbol}}* 扩增**  **{%p elif a.bio\_category==”Sv” or a.bio\_category==”PSeqRnaSv”%}**  **{%if a.five\_prime\_gene ==”MET” and a.three\_prime\_gene ==”MET”%}*MET* exon14 skipping{%else%}*{{a.five\_prime\_gene}}-{{a.three\_prime\_gene}}* 融合{%endif%}**  **{%p endif%}**  **{%p if a.judge\_mergeMET%}**  **（MET exon14 skipping）**  **{%p endif%}** | |
|  | |
| **基因简介** | {%p if “,” in a.gene\_symbol and (a.bio\_category==”Sv” or a.bio\_category == “PSeqRnaSv”)%}  {%p if a.five\_prime\_gene != a.three\_prime\_gene %}  {{a.five\_prime\_gene\_function|e}}  {{a.three\_prime\_gene\_function|e}}  {%p else%}  {{a.five\_prime\_gene\_function|e}}  {%p endif%}  {%p else%}  {{a.gene\_function|e}}  {%p endif%} |
| **变异解读** | {%if a.bio\_category==”Sv”%}{%if a.five\_prime\_gene ==”MET” and a.three\_prime\_gene ==”MET”%}{{a.variant\_desc\_cn|e}}{{a.variant\_interpret\_cn|e}}{%else%}本次检测到融合突变为{{a.five\_prime\_gene}}-{{a.three\_prime\_gene}}融合，融合模式为{{a.var\_desc\_merge}}。{%endif%}{%else%}{{a.variant\_desc\_cn|e}}{{a.variant\_interpret\_cn|e}}{%endif%}{%if a.judge\_mergeMET%}本次实验在RNA水平也检测到MET exon14 skipping。{%endif%} |

{%p endfor%}

{%p else%}

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
|  | |
| **基因简介** | - |
| **变异解读** | - |

{%p endif%}

**3** 可能获益的药物

**>FDA/NMPA获批药物简介**

{%p if therapeutic\_regimen%}

{%p for a in therapeutic\_regimen%}

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物名称** | **{%p if a.regimen\_cn%}**  **{{a.regimen\_cn}}**  **{%p endif%}**  **{%p if a.regimen\_en%}**  **{{a.regimen\_en}}**  **{%p endif%}** | **{%if “FDA” in a.approval\_organization%}FDA批准{%else%}FDA未批准{%endif%}** | | **{%if “NMPA” in a.approval\_organization%}NMPA批准{%else%}NMPA未批准{%endif%}** |
|  |  |  |  | |
| **药理机制** | {%p for b in a.drug\_details%}  {%if b.drug\_mechanism\_cn %}{{b.drug\_mechanism\_cn|e}}{%else%}药物缺少药理机制信息，请检查后补充知识库内容！{%endif%}  {%p endfor%} | | | |
| **相关变异** | {%p if a.var%}  {%p for b in a.var%}  {%p if b.hgvs%}  {{b.hgvs}}  {%p elif b.biomarker\_type%}  {{b.biomarker\_type }}  {%p elif b.cnv\_type%}  {{b.gene\_symbol}} 扩增  {%p else%}  {{b.gene\_symbol}} {{b.hgvs\_c}}{%if b.hgvs\_p!=”p.?”%} {{b.hgvs\_p}}{%endif%}  {%p endif%}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | | | |
| **适应症** | {%p if a.adaptation\_disease\_cn %}  {%p for b in a.adaptation\_disease\_cn%}  {{b|e}}  {%p endfor%}  {%p else%}  缺少适应症信息，请补充知识库！  {%p endif%} | | | |

{%p endfor%}

{%p else%}

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物名称** | **-** | **-** | | **-** |
|  |  |  |  | |
| **药理机制** | - | | | |
| **相关变异** | - | | | |
| **适应症** | - | | | |

{%p endif%}

**注：**药物批准信息来源于FDA/NMPA官方网站或药物说明书，仅供参考。

**4** 可能获益的临床试验llinchuang

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 生物标志物 | 试验编号 | 研究内容 | 治疗方案 | 试验阶段 |
| **{%tr if clinic\_trial%}** | | | | |
| **{%tr for a in clinic\_trial%}** | | | | |
| *{{a.gene\_symbol}}* | {{a.clinicaltrial\_number}} | {{a.study\_title}} | {%p for b in a.interventions%}  {{b}}  {%p endfor%} | {{a.phase}} |
| {%tr endfor%} | | | | |
| {%tr else%} | | | | |
| *-* | - | - | - | - |
| {%tr endif%} | | | | |

**注：**

上述临床试验信息是根据受检者检测结果在药物临床试验登记与信息公示平台（http://www.chinadrugtrials.org.cn/）和ClinicalTrial（https://clinicaltrials.gov/）中检索而来，如需了解详细试验研究信息（入组条件、研究者信息、参加机构信息等）可根据上表中试验编号在上述网站中检索。

**5**  数据质控

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 质控内容 | | 质控标准 | 质控结果 |
| **样品质控** | **肿瘤细胞含量** | ≥20% | {%if sample.tumor\_content%}{{sample.tumor\_content}}{%else%}{%endif%} |
| **文库质控** | **文库DNA浓度(ng/uL)** | ≥10 | {%if lib\_quality\_control and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.library\_concn%}{{lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.library\_concn|replace(“.00”,””)}}{%else%}{%endif%} |
| **数据质控** | **Q30** | ≥75% | {{qc.dna\_data\_qc.cleandata\_q30}} |
| **比对率** | ≥85% | {{qc.dna\_data\_qc.mapping\_ratio}} |
| **覆盖度** | 100％ | {{qc.dna\_data\_qc.cover\_ratio}} |
| **均一性** | ≥85% | {{qc.dna\_data\_qc.uni20}} |
| **平均有效深度(x)** | ≥400 | {{qc.dna\_data\_qc.depth\_ssbc}} |
| **RNA内参绝对拷贝数(x)** | ≥20 | {%if qc.dna\_data\_qc.depth\_rna\_ctrl %}{{qc.dna\_data\_qc.depth\_rna\_ctrl|replace(“.00”,””)}}{%else%}0{%endif%} |

**注：**

1. 仅当送检的样品中含有石蜡玻片时才能进行病理质控；
2. Q30：测序的准确率高于99.9%的碱基的比例；
3. 比对率：可以比对至参考序列上的reads的比例；
4. 覆盖度：检测到的区域占目标区域的比例；
5. 均一性：测序深度超过20％平均深度的位点的比例；
6. 平均有效深度：通过分子标签校正后的平均测序深度；
7. RNA内参绝对拷贝数：该拷贝数低于20时表示RNA质量较差、RNA反转录投入量不足或RNA中含有抑制剂，一般应重新提取RNA进行实验；
8. 比对率、覆盖度与均一性为非必须质控项，结果仅供参考 ；
9. 如果质控结果判断超出质控标准范围，可能会影响本产品检测灵敏度和特异性。

检测人： 复核人： 审批人：

## >6.1 关于本产品

**6**  产品声明

本产品对肿瘤组织进行检测，并对与肿瘤诊断、治疗和预后密切相关具有临床意义的检测结果进行详细解读（详细列表见本报告附录），为临床实体瘤患者的临床诊断治疗提供辅助参考。

本报告主要检测肿瘤相关基因的变异情况，对变异的解读遵循相关指南和规范。报告给出的这些变异信息（和无变异信息）可为临床医生的决策提供参考，受检者请在临床医生的指导下阅读本报告。

本报告中的基因变异和药物排名不分先后顺序，任何一个标志物变异和潜在有效或无效药物均不按照先后顺序排名。

本报告不对任何患者承诺或保证会在某一药物治疗中有效，也不承诺在某一药物治疗中无效。

本报告仅对本次送检样本负责，印章复印无效。

未经本单位同意，不得复制使用本报告中的内容。

## >6.2 变异命名与解读

本报告变异均采用人类基因组变异协会（Human Genome Variant Society，HGVS）推荐的序列变异法命名（2015年版v15.11）。

体细胞变异解读遵循美国病理学会（AMP）、美国医学遗传学和基因组学学会（ACMG）、美国临床肿瘤学会（ASCO）和美国病理学家学会（CAP）共同参与制定的《体细胞变异解读指南（2017年版）》与中国专家共识《二代测序临床报告解读指引》，根据生物标志物在诊断、治疗和预后的证据级别，将体细胞变异分为I类变异（具有强临床意义）、II类变异（具有潜在临床意义）、III类变异（临床意义不明变异）和IV类变异（良性和可能良性变异）。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **体细胞变异分类** | **证据等级** | **解释** |
|  | | |
| I类变异  （强临床意义） | A | FDA/NMPA获批用于患者肿瘤治疗有响应或耐药的生物标志物 |
| A | 专业指南明确对患者肿瘤治疗有响应或耐药的生物标志物 |
| A | 专业指南明确对患者肿瘤有诊断或预后意义的生物标志物 |
| B | 专家共识或III/IV期临床试验研究明确对患者肿瘤治疗有响应或耐药的生物标志物 |
| B | 专家共识或III/IV期临床试验研究明确对患者肿瘤有诊断或预后意义的生物标志物 |
| II类变异  （潜在临床意义） | C | FDA/NMPA获批用于其他肿瘤治疗有响应或耐药的生物标志物 |
| C | 专业指南推荐对其他肿瘤治疗有响应或耐药的生物标志物 |
| C | 已经作为临床试验筛选入组标准的生物标志物 |
| C | 多项小型研究（I/II期临床试验）结果表明有诊断或预后意义的生物标志物 |
| D | 临床前硏究表明具有潜在治疗意义的生物标志物 |
| D | 有病例报道或结论末形成共识，评估疾病诊断或预后意义的生物标志物 |
| III类变异  （临床意义不明变异） | - | 在全人群或特定人群数据库、泛癌种或特定肿瘤数据库中均未观察到较高变异频率 |
| - | 缺乏令人信服的已发表肿瘤相关证据 |
| IV类变异  （良性和可能良性变异） | - | 在全人群或特定人群数据库中观察到高变异频率 |
| - | 无已发表的肿瘤相关证据 |

## >6.3检测方法与局限性

本产品采用基于扩增子的高通量测序技术结合Illumina测序平台进行检测。本产品可同时检测目标基因的单核苷酸变异（SNV）、小片段插入/缺失（InDel）、拷贝数扩增（CNA）、融合（Fusion）以及*MET*基因14号外显子跳跃和微卫星不稳定性。产品的检测性能与样品质量密切相关，样品质控结果为风险时，存在检测灵敏度降低以及检测结果准确性降低的风险。

## >6.4阴性检测结果

对于送检肿瘤样本，不排除出现无基因变异的情况（即没有检测到任何肿瘤相关基因变异）。因为肿瘤生物学机制的复杂性，肿瘤的基因异常可出现在基因组、转录组、蛋白质组和表观遗传等多个层面，因此无基因变异的情况是客观存在的、不能完全避免的。无基因变异并不是完全无用的信息，并不能证明治疗方法有效或无效，基因未发生变异同样能够为临床科研提供参考和帮助。

无基因变异的情况不能排除存在低于现有检测方法检测下限的低丰度变异的可能。我们不承诺所有的检测都能获得肿瘤基因变异信息，同样不承诺肿瘤基因变异信息中一定存在明确的可用药或治疗相关的基因变异。

## >6.5临床方案决定

患者的治疗决策必须基于医生的医学判断，还需要考虑到患者所有可用信息，包括患者病史和家族史、体检、其他的医学检测信息及患者喜好，并遵照医院给出的护理标准。医生的决策不能仅依赖于某一单个检测。本报告不是临床诊断报告，不具备医嘱性质，供医生参考，治疗方案由医生决策。

## >6.6 数据安全与隐私保护

您的个人信息仅对样本接收人员公开，在整个检测过程中，您的个人信息将会隐去，每份检测样本仅以条码作为识别，负责样本接收的人员为您的信息保密负责。我们采用多种措施确保检测数据的安全。

|  |  |
| --- | --- |
| **参考文献** |  |

1. {%p for a in (refer.fixed + refer.dynamic.s\_var12 + refer.dynamic.s\_var\_onco\_nodrug + refer.dynamic.msi + refer.dynamic.knb)|unique%}
2. {{a}}
3. {%p endfor%}

|  |  |
| --- | --- |
| **附录** |  |

1. 本产品检测范围覆盖40个基因，这些基因的变异为已获批或处于临床研究阶段的靶向药物的相关生物标志物。本产品可检测目标区域范围内的点突变、插入缺失、融合、拷贝数扩增以及微卫星不稳定性（MSI）和化疗药物代谢相关酶类多态性位点。
2. 本检测项目中使用的参考基因组版本为hg19，报告中的变异命名遵从HGVS指南(http://varnomen.hgvs.org)中的相关规定进行命名。一个基因可能同时存在多种变异类型。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **检测点突变与插入缺失变异的基因列表（36个基因）** | | | | | | | |
| *AKT1* | *ALK* | *BRAF* | *CTNNB1* | *DDR2* | *DPYD* | *EGFR* | *ERBB2* |
| *ESR1* | *FGFR1* | *FGFR2* | *FGFR3* | *FGFR4* | *HRAS* | *IDH1* | *IDH2* |
| *KEAP1* | *KIT* | *KRAS* | *MAP2K1* | *MET* | *NFE2L2* | *NRAS* | *NTRK1* |
| *NTRK2* | *NTRK3* | *PDGFRA* | *PIK3CA* | *POLE* | *PTEN* | *RB1* | *RET* |
| *ROS1* | *STK11* | *TP53* | *UGT1A1* |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **检测拷贝数扩增的基因列表（5个基因）** | | | | | | | |
| *CDK4* | *ERBB2* | *MET* | *MYC* | *NKX2-1* |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **检测融合变异的基因列表（10个基因）** | | | | | | | |
| *ALK* | *FGFR1* | *FGFR2* | *FGFR3* | *NRG1* | *NTRK1* | *NTRK2* | *NTRK3* |
| *RET* | *ROS1* |  |  |  |  |  |  |