# 1 检测总览

**>1.1**送检信息

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **受检者信息** |  | | | | |
|  |  |  |  | |  |
| **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** | {{sample.gather\_data}} | |
| **病理诊断** | {{sample.pathol\_diagn}} |  | **接收日期** | {{sample.receive\_data}} | |

{%p if sample.control\_sample\_id%}

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **对照样本信息** |  | | | | |
|  |  |  |  | |  |
| **样本类型** | {{sample.control\_sample\_type}} |  | **样本数量** | {{sample.control\_sample\_amount}} | |
| **样本编号** | {{sample.control\_sample\_id}} |  | **病理编号** |  | |
| **采集日期** | {{sample.gather\_data}} |  | **接收日期** | {{sample.receive\_data}} | |

{%p endif%}

**>1.2 检测项目简介**

|  |  |
| --- | --- |
| **检测方法** | 基于Illumina平台和杂交捕获法的新一代高通量测序技术（NGS） |
|  |  |
| **检测平台** | Illumina Novaseq6000/Nextseq CN500 |
|  |  |
| **检测内容** | {%if sample.control\_sample\_id%}本产品检测范围覆盖116个基因，检测变异包含点突变、小片段插入缺失、基因融合和拷贝数变异，同时检测遗传性肿瘤相关基因胚系突变、微卫星状态和化疗药物代谢相关酶类多态性位点等。{%else%}本产品检测范围覆盖116个基因，检测变异包含点突变、小片段插入缺失、基因融合和拷贝数变异，同时检测微卫星状态和化疗药物代谢相关酶类多态性位点等。{%endif%} |
|  |  |
| **检测意义** | 对肿瘤驱动突变进行分析和解读，在循证医学框架内提供实体瘤靶向用药、免疫检查点抑制剂用药和化疗用药等相关分子标志物信息，辅助临床诊疗方案的制定，若存在对照样本（血液或癌旁组织）时可根据遗传性肿瘤基因检测结果提示肿瘤遗传风险。 |
|  |  |

**>1.3 检测结果小结**

|  |  |
| --- | --- |
| **检测项** | **检测结果** |
| **{%if sample.control\_sample\_id%}体细胞变异{%else%}基因变异{%endif%}** | **{%p if sample.control\_sample\_id%}**  {%if var.var\_somatic.level\_I + var.var\_somatic.level\_II + var.var\_somatic.level\_III + var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug%}检出{{(var.var\_somatic.level\_I + var.var\_somatic.level\_II + var.var\_somatic.level\_III + var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug)|count}}个体细胞变异，其中靶向治疗相关变异有{{(var.var\_somatic.level\_I + var.var\_somatic.level\_II)|count}}个，肿瘤发生发展相关变异有{{(var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug)|count}}个。{%else%}在检测范围内，未检出体细胞变异。{%endif%}  **{%p else%}**  {%if var.var\_somatic.level\_I + var.var\_somatic.level\_II + var.var\_somatic.level\_III + var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug%}检出{{(var.var\_somatic.level\_I + var.var\_somatic.level\_II + var.var\_somatic.level\_III + var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug)|count}}个基因变异，其中靶向治疗相关变异有{{(var.var\_somatic.level\_I + var.var\_somatic.level\_II)|count}}个，肿瘤发生发展相关变异有{{(var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug)|count}}个。{%else%}在检测范围内，未检出基因变异。{%endif%}  **{%p endif%}** |
| {%tr if sample.control\_sample\_id%} | |
| **胚系变异** | {%if var.var\_germline.level\_4 + var.var\_germline.level\_5%}检出{{(var.var\_germline.level\_4 + var.var\_germline.level\_5)|count}}个致病/疑似致病变异，其中靶向治疗相关变异有{{(var.var\_germline.regimen\_level\_I + var.var\_germline.regimen\_level\_II)|count}}个。{%else%}在检测范围内，未检出致病/疑似致病变异。{%endif%} |
| {%tr endif%} | |
| {%tr if pdl1%} | |
| **PD-L1表达** | {%if pdl1.result==”阴性”%}阴性{%else%}阳性，{{pdl1.type}}为{{pdl1.value}}。{%endif%} |
| {%tr endif%} | |
| **微卫星状态（MSS/MSI-H）** | {%if msi.var\_id==”MSS”%}微卫星稳定型（MSS）。{%else%}微卫星不稳定型（MSI-H）。{%endif%} |
| **免疫检查点抑制剂疗效相关基因** | {%p if var.io.io\_p\_summary\_116 and var.io.io\_n\_summary\_116%}  {{var.io.io\_p\_summary\_116}}（疗效正相关）；{{var.io.io\_n\_summary\_116}}（疗效负相关）。  {%p elif var.io.io\_p\_summary\_116 and not var.io.io\_n\_summary\_116%}  {{var.io.io\_p\_summary\_116}}（疗效正相关）。  {%p elif not var.io.io\_p\_summary\_116 and var.io.io\_n\_summary\_116%}  {{var.io.io\_n\_summary\_116}}（疗效负相关）。  {%p else%}  在检测范围内，未检出免疫检查点抑制剂疗效相关基因变异。  {%p endif%} |
| {%tr if “子宫内膜癌” in sample.tumor\_list%} | |
| **子宫内膜癌分子分型相关标志物** | {%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%} |
| {%tr endif%} | |

**{%p if sample.control\_sample\_id%}**

**注：**

1. 体细胞变异结果中仅统计与临床意义相关、致癌/致病性和意义未明变异；
2. 胚系变异结果仅统计致病/疑似致病变异；
3. 免疫检查点抑制剂疗效临床研究目前仍处于探索性研究阶段，结果仅供参考。

{%p else%}

**注：**

1. 基因变异结果中仅统计与临床意义相关、致癌/致病性和意义未明变异；
2. 免疫检查点抑制剂疗效临床研究目前仍处于探索性研究阶段，结果仅供参考。

{%p endif%}

**>1.4 检测结果**

### 靶向治疗相关变异

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **检测结果** | **{%p if sample.control\_sample\_id%}**  **丰度/拷贝数/基因型**  **{%p else%}**  **丰度/拷贝数**  **{%p endif%}** | **变异分类** | **临床意义** |
| {%tr if var.knb%} | | | | |
| ***KRAS/***  ***NRAS/***  ***BRAF* p.(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\_for\_regimen.level\_I+ var.var\_for\_regimen.level\_II%} | | | | |
| {%tr for a in var.var\_for\_regimen.level\_I+ var.var\_for\_regimen.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 elif a.bio\_category==”Cnv”%}  扩增  {%p elif a.bio\_category==”Sv”%}  {{a.five\_prime\_gene}}:{{a.five\_prime\_cds}}-{{a.three\_prime\_gene}}:{{a.three\_prime\_cds}}融合  {{a.five\_prime\_transcript}}/{{a.three\_prime\_transcript}}  {%p endif%} | {%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}  {%p if a.var\_origin==”germline”%}  {%p if a.freq\_sc%}  {%if a.freq\_sc >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p else%}  未提取到freq\_sc数据，请人工填写！  {%p endif%}  {%p else%}  {{a.freq\_str}}  {%p endif%}  {%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}  {{a.cn\_mean}}  {%p elif a.bio\_category==”Sv”%}  {{a.freq\_str}}  {%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 not var.knb and not var.var\_for\_regimen.level\_I+ var.var\_for\_regimen.level\_II %} | | | | |
| 未检测到相关变异 | | | | |
| {%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。{%if sample.control\_sample\_id%}与肿瘤发生发展相关但暂无临床药物研究的胚系/体细胞变异不在本表中展示。{%else%}与肿瘤发生发展相关但暂无临床药物研究的变异不在本表中展示。{%endif%}
2. 检测结果与临床意义相关性的证据水平分为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。{%if sample.control\_sample\_id%}
3. 靶向治疗相关变异包含在体细胞和胚系中检出的点突变/小片段插入缺失、结构变异和拷贝数变异。
4. 检出体细胞点突变/小片段插入缺失和结构变异时提示丰度，指突变型占野生型和突变型之和的比例；检出体细胞拷贝数变异时提示拷贝数，正常细胞中基因拷贝数为2；检出胚系点突变/小片段插入缺失和结构变异时提示基因型，即纯合或杂合。{%else%}
5. 靶向治疗相关变异包含检出的点突变/小片段插入缺失、结构变异和拷贝数变异。
6. 检出点突变/小片段插入缺失和结构变异时提示丰度，指突变型占野生型和突变型之和的比例；检出拷贝数变异时提示拷贝数，正常细胞中基因拷贝数为2。{%endif%}

### 肿瘤发生发展相关{%if sample.control\_sample\_id%}体细胞{%endif%}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” or a.bio\_category==”PSeqRnaSv”%}  {{a.five\_prime\_gene}}:{{a.five\_prime\_cds}}-{{a.three\_prime\_gene}}:{{a.three\_prime\_cds}}融合  {{a.five\_prime\_transcript}}/{{a.three\_prime\_transcript}}  {%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.freq\_str}}  {%p elif a.bio\_category==”PSeqRnaSv”%}  {{a.freq}} copies  {%p endif%} |
| {%tr endfor%} | | |
| {%tr else%} | | |
| 未检测到相关变异 | | |
| {%tr endif%} | | |

{%p if sample.control\_sample\_id%}

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“体细胞变异及药物解析”。

{%p else%}

注：

上表所列变异为肿瘤发生发展相关的变异。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“基因变异及药物解析”。

{%p endif%}

{%p if sample.control\_sample\_id%}

### 遗传性肿瘤基因致病/疑似致病变异

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **检测结果** | **基因型** | **变异解读分类** |
| {%tr if var.var\_germline.level\_5+var.var\_germline.level\_4%} | | | |
| {%tr for a in var.var\_germline.level\_5+var.var\_germline.level\_4%} | | | |
| ***{{a.gene\_symbol}}*** | {%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.freq\_sc%}  {%if a.freq\_sc >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p else%}  未提取到freq\_sc数据，请人工填写！  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g==5%}  致病性变异  {%p else%}  疑似致病性变异  {%p endif%} |
| {%tr endfor%} | | | |
| {%tr else%} | | | |
| 未检测到相关变异 | | | |
| {%tr endif%} | | | |

**注：**

1. 遗传性肿瘤基因变异解读遵循美国医学遗传学和基因组学学会（American College of Medical Genetics, ACMG）发布的《遗传变异注释标准与指南》（2015年版），分为致病性变异、疑似致病性变异、临床意义不明变异、可能良性变异和良性变异五个等级。上表仅列出在胚系中检出的致病/疑似致病变异；
2. 检出致病/疑似致病变异提示受检者的遗传性肿瘤风险较高，建议一级亲属考虑对该基因进行检测并进行遗传咨询，以便提前进行疾病的预防或控制。

{%p endif%}

### 伴随诊断或NCCN指南推荐标志物检测结果汇总

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 标志物 | 相关肿瘤 | 结果 | **{%p if sample.control\_sample\_id%}**  丰度/拷贝数/基因型  {%p else%}  丰度/拷贝数  {%p endif%} | 临床意义 |
| {%tr for a in var.cdx.format6\_for116%} | | | | |
| ***{{a.gene\_symbol}}*** | {{a.disease}} | {%p if a.bio\_category%}  {%p if a.bio\_category==”Snvindel”%}  {%if a.hgvs\_p!=”p.?”%}{{a.hgvs\_p}}{%else%}{{a.hgvs\_c}}{%endif%}  {%p elif a.bio\_category==”Cnv”%}  扩增  {%p elif a.bio\_category==”Sv”%}  *{{a.five\_prime\_gene}}-{{a.three\_prime\_gene}}* 融合  {%p endif%}  {%p else%}  未检测到  {%p endif%} | {%p if a.bio\_category%}  {%p if a.var\_origin==”germline”%}  {%p if a.freq\_sc%}  {%if a.freq\_sc >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p else%}  未提取到freq\_sc数据，请人工填写！  {%p endif%}  {%p else%}  {%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.freq\_str}}  {%p endif%}  {%p endif%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | {%p if a.bio\_category%}  {%p if a.var\_origin==”germline”%}  {%p if a.clinic\_num\_g==5%}  致病性  {%p else%}  疑似致病性  {%p endif%}  {%p else%}  {%p if a.clinic\_num\_s==5%}  I类  {%p elif a.clinic\_num\_s==4%}  II类  {%p else%}  III类  {%p endif%}  {%p endif%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| {%tr endfor%} | | | | |
| **MSI** | 结直肠癌、实体瘤 | {%p if msi.var\_id==”MSS”%}  MSS  {%p else%}  MSI-H  {%p endif%} | - | {%p if msi.var\_id==”MSS”%}  -  {%p else%}  I类  {%p endif%} |

**注：**

上表所列基因为实体瘤临床诊疗指南中推荐检测的基因，所列变异为具有明确临床意义或致癌/致病性变异，为临床诊疗方案的确定提供参考。

### 免疫检查点抑制剂疗效相关标志物

{%p if pdl1%}

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| **PD-L1蛋白表达** | |
| **检测结果** | **{%if pdl1.result==”阴性”%}阴性{%else%}阳性，{{pdl1.type}}为{{pdl1.value}}{%endif%}** |
| **IHC图** |  |
| **检测介绍** | PD-L1表达是目前PD-1/PD-L1治疗较为明确的疗效预测因子之一。目前多个抗PD-1/PD-L1单抗类药物已获得FDA、NMPA批准上市用于多个肿瘤适应症，包括恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌（NSCLC）、食管癌、胃癌、肾细胞癌、尿路上皮癌等。TPS≥1％为PD-L1表达阳性低表达，TPS≥50％为PD-L1阳性高表达。1≤CPS≤9为PD-L1阳性低表达，CPS≥10为PD-L1阳性高表达。 |

**注：**

1. 本次PD-L1蛋白表达检测采用免疫组织化学法检测，所用试剂为艾德生物开发并已获批上市的PD-L1抗体检测试剂（免疫组织化学法），注册证编号国械注准20223400313，单克隆抗体编号E1L3N。
2. 针对非小细胞肺癌样本，用肿瘤细胞阳性比例分数(Tumor Proportion Score, TPS)评估其PD-L1蛋白表达水平，TPS等于部分或完整膜染色（≥1+）的肿瘤细胞占样品中存在的所有肿瘤细胞（阴性和阳性）的百分比。针对其他肿瘤类型样本，用联合阳性分数（Combined Positive Score, CPS）评估其PD-L1蛋白表达水平结果，CPS为样本组织中全部符合要求的阳性染色细胞占比分数。

{%p endif%}

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| **微卫星状态** | |
| **检测结果** | **{%if msi.var\_id==”MSS”%}MSS（微卫星稳定）{%else%}MSI-H（微卫星不稳定）{%endif%}** |
| **微卫星状态检测图** | **{%p if msi.img\_path%}**  **{{msi.img\_path}}**  **{%p endif%}** |
| **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。 |

**注：**

1. 共检测52个微卫星位点，MSI-H阳性阈值为15%，即≥8个MSI位点检出时则判定为MSI-H型。
2. 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。当微卫星状态评分在阳性阈值附近，且相关结果对临床诊疗方案的制定有决定性作用时，建议进行其他平台的验证和错配修复（MMR）免疫组化检测。

|  |
| --- |
|  |
| **免疫检查点抑制剂疗效正相关基因** | | |
| **检测内容** | **检测结果** | **检测意义** |
| ***ATM*** | {%p if var.io.result\_116.ATM%}  {%p for a in var.io.result\_116.ATM %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | DNA损伤修复（DDR）通路基因的失活突变会导致DNA修复异常，与淋巴细胞浸润、基因组不稳定性增加和肿瘤突变负荷升高有关。非小细胞肺癌、尿路上皮癌、去势抵抗性转移性前列腺癌等多种癌症的临床研究发现，与无DDR通路基因缺失突变的患者相比，携带DDR通路基因缺失突变患者接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗后的客观缓解率更高，中位无进展生存期和总生存期更长（PMID: 32332016, 29489427, 32916128, 30514390, 29983880）。DDR通路基因包括错配修复（MMR）基因和POLE等基因，有更多的临床研究可供参考，在下方单独列出。 |
| ***ATR*** | {%p if var.io.result\_116.ATR%}  {%p for a in var.io.result\_116.ATR%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***BRCA1*** | {%p if var.io.result\_116.BRCA1%}  {%p for a in var.io.result\_116.BRCA1%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***BRCA2*** | {%p if var.io.result\_116.BRCA2%}  {%p for a in var.io.result\_116.BRCA2%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***FANCA*** | {%p if var.io.result\_116.FANCA %}  {%p for a in var.io.result\_116.FANCA %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***MRE11*** | {%p if var.io.result\_116.MRE11%}  {%p for a in var.io.result\_116.MRE11%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***PALB2*** | {%p if var.io.result\_116.PALB2%}  {%p for a in var.io.result\_116.PALB2%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***MLH1*** | {%p if var.io.result\_116.MLH1%}  {%p for a in var.io.result\_116.MLH1%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | 错配修复（MMR）通路是重要的DNA损伤修复机制，相关基因包括MLH1、MSH2、MSH6和PMS2等，MMR通路缺陷（dMMR）会导致DNA复制错误无法被正常修复。MSI-H实体瘤临床研究提示，MMR基因突变的肿瘤一般具有较高的肿瘤突变负荷，同时PD-L1过表达概率更高。多项临床研究提示dMMR的乳腺癌、结直肠癌和实体瘤患者对免疫检查点抑制剂更敏感，较MMR通路正常的患者拥有更长的无进展生存期或总生存期（PMID: 34530255, 34966607, 35185898）。  检测dMMR的方法包括免疫组化、微卫星状态检测和基因测序。检出MMR通路基因突变时，请结合免疫组化和微卫星状态检测结果制定临床用药方案。 |
| ***MSH2*** | {%p if var.io.result\_116.MSH2%}  {%p for a in var.io.result\_116.MSH2%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***MSH6*** | {%p if var.io.result\_116.MSH6%}  {%p for a in var.io.result\_116.MSH6%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***PMS2*** | {%p if var.io.result\_116.PMS2%}  {%p for a in var.io.result\_116.PMS2%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***POLE*** | {%p if var.io.result\_116.POLE %}  {%p for a in var.io.result\_116.POLE %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | *POLE*和*POLD1*编码产物为DNA聚合酶的催化亚基，其突变可导致肿瘤超突变特性。结直肠癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌和胃腺癌的临床研究提示，与野生型患者相比，*POLE/POLD1*突变型患者在接受免疫治疗之后其客观缓解率更高，中位无进展生存期和总生存期更长（PMID: 35261896, 27362548, 27612425, 35308232）。 |
| ***POLD1*** | {%p if var.io.result\_116.POLD1%}  {%p for a in var.io.result\_116.POLD1%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***TP53*** | {%p if var.io.result\_116.TP53%}  {%p for a in var.io.result\_116.TP53%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | 多项非小细胞肺癌临床研究表明，*TP53*失活突变、*KEAP1/TP53*共突变和*ZFHX3/TP53*共突变的患者接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗后的无进展生存期或总生存期较长（PMID: 33330629, 34450259, 35226388）。*TP53*突变型膀胱癌患者较*TP53*野生型患者更易从免疫检查点抑制剂治疗中获益（PMID: 33356494）。 |
| ***KRAS*** | {%p if var.io.result\_116.KRAS %}  {%p for a in var.io.result\_116.KRAS %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | 回顾性研究提示*TP53*或*KRAS*突变的肿瘤患者，尤其是TP53/KRAS共突变患者，PD-1/PD-L1抑制剂治疗的临床获益更显著（PMID: 28039262）。非小细胞肺癌临床研究提示，*KRAS*突变且PD-L1表达≥1％患者接受免疫检查点抑制剂治疗时的疗效高于*KRAS*野生型患者，且这一差异在PD-L1表达≥50％时更显著（PMID:30738221）。 |
| ***CD274*** | {%p if var.io.result\_116.CD274%}  {%p for a in var.io.result\_116.CD274%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | *CD274*编码产物为PD-L1。一项实体瘤回顾性分析提示，携带*CD274*扩增的实体瘤患者对免疫检查点抑制剂照料的总体客观缓解率约为66.7％（PMID: 29902298）。尿路上皮癌和软组织肉瘤临床研究提示*CD274*扩增的患者在PD-L1抑制剂治疗后有更好的临床获益（PMID: 35071713, 28405504） |
| ***ARID1A*** | {%p if var.io.result\_116.ARID1A %}  {%p for a in var.io.result\_116.ARID1A %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | *ARID1A*编码产物在DNA错配修复通路中发挥功能，TCGA数据提示*ARID1A*失活与MSI、高肿瘤突变负荷存在相关性。回顾性研究提示带有*ARID1A*失活突变的非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌和子宫内膜癌患者对免疫检查点抑制剂治疗响应较好（PMID: 31949479, 32111729, 34512623）。 |
| ***TERT*** | {%p if var.io.result\_116.TERT %}  {%p for a in var.io.result\_116.TERT %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | 临床研究提示在免疫检查点抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者人群中，*TERT*突变与更高的治疗有效率、更长的中位无进展生存期有关（PMID: 32241817），在尿路上皮癌人群中，*TERT*启动子突变与较长的无进展生存期和总生存期有关（PMID: 33980590）。 |
| ***CDK12*** | {%p if var.io.result\_116.CDK12%}  {%p for a in var.io.result\_116.CDK12%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | *CDK12*双拷贝缺失的前列腺癌组织具有更多浸润T细胞和更高新抗原负荷，是一类特殊的前列腺癌亚型，可能从免疫检查点抑制剂治疗中获益(PMID: 29906450)。 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **免疫检查点抑制剂疗效负相关基因** | | |
| **检测内容** | **检测结果** | **检测意义** |
| ***EGFR*** | {%p if var.io.result\_116.EGFR %}  {%p for a in var.io.result\_116.EGFR %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | 非小细胞肺癌的临床研究提示，与*EGFR*野生型和*ALK*阴性/未知患者相比，携带*EGFR*突变或*ALK*重排的患者更难从PD-1/PD-L1抑制剂治疗中获益（PMID: 26412456, 26712084, 27225694, 31125062）。在检出相关突变后，请结合临床实际情况确定靶向抑制剂类药物的使用。 |
| ***ALK*** | {%p if var.io.result\_116.ALK %}  {%p for a in var.io.result\_116.ALK %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***CDKN2A*** | {%p if var.io.result\_116.CDKN2A %}  {%p for a in var.io.result\_116.CDKN2A %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | 非小细胞肺癌和尿路上皮癌临床研究提示*CDKN2A*/*CDKN2B*基因缺失与免疫检查点抑制剂治疗后的肿瘤超进展、较短的总生存期相关（PMID: 33334611, 34074656, 34625620）。 |
| ***CDKN2B*** | {%p if var.io.result\_116.CDKN2B %}  {%p for a in var.io.result\_116.CDKN2B %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***STK11*** | {%p if var.io.result\_116.STK11%}  {%p for a in var.io.result\_116.STK11%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | 非小细胞肺癌临床研究提示，*STK11*基因缺失的肿瘤组织中效应T细胞浸润程度低，与较低的客观缓解率、较短的无进展生存期相关（PMID: 29773717）。但同时有研究提示，*STK11*基因突变更偏向于肿瘤治疗的一种预后指标（PMID: 32312757）。 |
| ***JAK1*** | {%p if var.io.result\_116.JAK1%}  {%p for a in var.io.result\_116.JAK1%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | IFN信号通路相关基因编码产物在抗原呈递过程中发挥重要作用，包括*JAK1*、*JAK2*、 *IFNGR1*和*IRF1*等，临床研究显示此类基因突变更易在PD-1/PD-L1抑制剂治疗失败人群中出现，提示其可能与较差的治疗效果相关（PMID: 27433843, 27667683, 27903500, 29070816, 31570880）。 |
| ***JAK2*** | {%p if var.io.result\_116.JAK2%}  {%p for a in var.io.result\_116.JAK2%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***APC*** | {%p if var.io.result\_116.APC %}  {%p for a in var.io.result\_116.APC %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | 研究发现WNT/β-catenin通路的*APC*和*CTNNB1*基因突变在无T细胞浸润的肿瘤中的发生概率较高（PMID: 25970248）。肿瘤免疫微环境分析结果显示*CTNNB1*突变可导致肝癌患者活化的免疫细胞显著减少，显著降低免疫刺激分子的表达(PMID:34777372)。 |
| ***CTNNB1*** | {%p if var.io.result\_116.CTNNB1%}  {%p for a in var.io.result\_116.CTNNB1%}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} |
| ***PTEN*** | {%p if var.io.result\_116.PTEN %}  {%p for a in var.io.result\_116.PTEN %}  {{a}}  {%p endfor%}  {%p else%}  -  {%p endif%} | 研究提示*PTEN*缺失的肿瘤组织中，效应T细胞渗透较少且肿瘤杀伤作用较弱，提示PD-1/PD-L1抑制剂治疗效果可能较差（PMID: 26645196, 29977240）。 |

**注：**

**免疫检查点抑制剂疗效相关基因等的临床研究目前处于探索性研究阶段，检出相关基因的致癌/致病性或疑似致癌/致病性突变时，均会在上表中提示，结果仅供参考，请根据临床实际情况和药物获批状态确定免疫治疗方案。**

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

### 子宫内膜癌分子分型相关标志物

|  |  |
| --- | --- |
| 基因 | 检测结果 |
| 子宫内膜癌分子分型 | {%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%} | |

**注：**

1. 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）。可选推荐的分子分型检测方案为采用高通量测序方法检测POLE基因突变、MSI状态和TP53基因突变。
2. 以上检测结果仅供参考，请结合临床实际情况确定治疗方案。

{%p endif%}

### 化疗药物相关标志物检测结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 检测基因 | 位点 | 基因型 | 临床意义 | 证据等级 |
| {%tr for a in chemo.reduce\_116%} | | | | |
| ***{{a.gene\_symbol}}*** | {{a.dbsnp}} | {{a.genotype}} | {{a.clin\_anno\_cn}} | {{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。

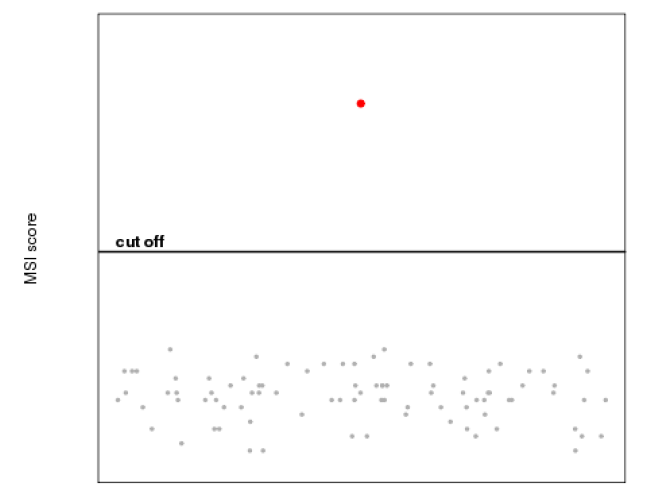
### 临床意义不明{%if sample.control\_sample\_id %}体细胞{%endif%}变异

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 基因 | 检测结果 | 丰度/拷贝数 |
| {%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” or a.bio\_category==”PSeqRnaSv”%}  {{a.five\_prime\_gene}}:{{a.five\_prime\_cds}}-{{a.three\_prime\_gene}}:{{a.three\_prime\_cds}}融合  {{a.five\_prime\_transcript}}/{{a.three\_prime\_transcript}}  {%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.freq\_str}}  {%p elif a.bio\_category==”PSeqRnaSv”%}  {{a.freq}} 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。

### 基因拷贝数变异分布图

****

**注：**

每个点表示目标基因发生拷贝数变异的区域，横轴表示拷贝数变异区域所在的染色体位置，纵轴表示该区域的拷贝数，彩色点为本产品拷贝数变异检测基因。NGS检测得到的拷贝数与样本中肿瘤占比有关。

# 2 检测结果详细解析

>**2.1 {%if sample.control\_sample\_id%}体****细胞变异及药物解析{%else%}基因变异及药物解析{%endif%}**

{%p if var.knb%}

|  |  |
| --- | --- |
| ***KRAS/NRAS/BRAF* p.(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** | - |
| **临床治疗** | {%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%}  目前关于该变异的临床治疗实践尚不明确。  {%p endif%} |

{%p endif%}

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

{%p for a in var.var\_somatic.level\_I+var.var\_somatic.level\_II+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”%}**  ***{{a.five\_prime\_gene}}* : {{a.five\_prime\_cds}}*-{{a.three\_prime\_gene}}* : {{a.three\_prime\_cds}} 融合**  **{%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** | {{a.variant\_desc\_cn|e}}{{a.variant\_interpret\_cn|e}} |
| **治疗参考** | {%p if a.evi\_sum.evi\_split and a.evi\_sum.evi\_split.Predictive\_merge or a.evi\_sum.evi\_split.Prognostic or a.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic %}  {%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 not var.var\_somatic.level\_I+var.var\_somatic.level\_II+var.var\_somatic.level\_onco\_nodrug and not var.knb%}

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| **基因简介** | - |
| **变异解读** | - |
| **临床治疗** | - |

{%p endif%}

**注：**

本部分仅对具有明确或潜在临床意义的变异以及与肿瘤发生发展可能相关的变异进行详细解读。

{%p if sample.control\_sample\_id%}

**>2.2 胚系致病性或疑似致病性变异及药物解析**

**{%p if var.var\_germline.level\_5+var.var\_germline.level\_4%}**

**{%p for a in var.var\_germline.level\_5+var.var\_germline.level\_4%}**

|  |  |
| --- | --- |
| ***{{a****.gene\_symbol}}* {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%} | |
| **基因简介** | {{a.gene\_function|e}} |
| **变异解读** | {{a.variant\_desc\_cn|e}}{{a.variant\_interpret\_cn|e}} |
| **治疗参考** | {%p if a.evi\_sum.evi\_split and a.evi\_sum.evi\_split.Predictive\_merge or a.evi\_sum.evi\_split.Prognostic or a.evi\_sum.evi\_split.Diagnostic %}  {%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%} |
| **肿瘤遗传**  **风险提示** | {%p for b in a.evi\_sum.evi\_split.Predisposing%}  {{b.evi\_interpretation|e}}  {%p endfor%}  携带者的一级亲属可能携带同样的变异，建议携带者的一级亲属考虑对该基因进行检测，以便提前进行疾病预防控制。建议携带者及其亲属在有相关资质的机构进行充分的遗传咨询。 |

{%p endfor%}

{%p else%}

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| **基因简介** | - |
| **变异解读** | - |
| **治疗参考** | - |
| **肿瘤遗传**  **风险提示** | - |

**{%p endif%}**

**注：**

本部分仅对致病性或疑似致病性胚系变异进行详细解读。

{%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%}  {%p if b.drug\_name != “化疗;Chemotherapy”%}  {%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 endif%}  {%p endfor%} | | | |
| **相关变异** | {%p if a.var%}  {%p for b in a.var%}  {%p if b.hgvs2%}  {{b.hgvs2}}  {%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：**

本部分仅展示检测结果相关的FDA和/或NMPA批准药物，药物批准信息来源于FDA/NMPA官方网站或药物说明书。

# 4 可能获益的临床试验

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 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ClinicalTrial（https://clinicaltrials.gov/）和药物临床试验登记与信息公示平台（http://www.chinadrugtrials.org.cn/）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 检测质控

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **肿瘤样本** | | **质控标准** | **质控结果** |
| **样品质控** | 肿瘤细胞含量 | 合格：≥20%  风险：5％-20％ | {%if sample.tumor\_content%}{{sample.tumor\_content}}{%else%}N/A{%endif%} |
| DNA总量 | ≥100ng | {%if lib\_quality\_control and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.dna\_qty%}{{lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.dna\_qty|replace(“.00”,””)}}{%else%}{%endif%} |
| **文库质控** | 文库总量 | ＞900ng | {%if lib\_quality\_control and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.library\_qty%}{{lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.library\_qty|replace(“.00”,””)}}{%else%}{%endif%} |
| **数据质控** | 测序深度≥180X热点区域比例 | ≥95% | {{qc.qc\_gradient.coverage\_ratio\_uniq\_hot\_180}} |
| 插入片段大小 | 150-300bp | {{qc.dna\_data\_qc.inssize\_ontarget}}bp |
| 覆盖度 | ≥95% | {{qc.dna\_data\_qc.cover\_ratio}} |
| Q30 | ≥75% | {{qc.dna\_data\_qc.cleandata\_q30}} |
| 基因内部CV分布 | ＜0.4 | {{qc.dna\_data\_qc.cnv\_cv}} |
| 样本与PON一致性 | ＜1.5 | {{qc.dna\_data\_qc.cnv\_uni}} |
| 平均有效深度 | / | {{qc.dna\_data\_qc.depth\_mean\_uniq}} |
| 均一性 | / | {{qc.dna\_data\_qc.uni20\_uniq}} |
| 比对率 | / | {{qc.dna\_data\_qc.mapping\_ratio}} |

**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，若肿瘤细胞含量低于20%，本产品不检测CNV；
2. DNA总量：从样本中提取到的DNA总量；
3. 文库总量：构建文库的DNA总量；
4. 测序深度≥180X热点区域比例：覆盖深度大于等于180X的热点区域的占比；
5. 插入片段大小：DNA文库插入片段长度的平均数，体现了原始DNA片段的长度分布；
6. 覆盖度: 检测到的区域占目标区域的比例；
7. Q30: 测序的准确率高于99.9%的碱基的比例；
8. 基因内部CV分布：基因内部归一化深度的分布均一性；
9. 样本与PON一致性：样本与Pool of Normal归一化深度的一致性；
10. 基因内部CV分布、样本与PON一致性结果不影响该样本的单核苷酸变异、插入/缺失变异和融合变异的检出，仅供参考；
11. 平均有效深度: 目标区域每个碱基被覆盖到的次数的平均值，去除PCR重复后测到的读数；
12. 均一性：测序深度超过20％的平均深度的位点的比例；
13. 比对率：可以比对至参考序列上的reads的比例；
14. 质控标准为“/”，表示此质控项并非本检测的必要质控项，结果仅供参考；
15. 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 产品声明

## >6.1 关于本产品

本产品对肿瘤组织{%if sample.control\_sample\_id%}和配对{%endif%}样本进行检测，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** | **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 |

遗传变异解读遵循美国医学遗传学和基因组学学会（American College of Medical Genetics, ACMG）发布的《遗传变异注释标准与指南》（2015年版），遗传变异分为致病性变异、疑似致病性变异、临床意义不明变异、可能良性变异和良性变异五个等级。{%if sample.control\_sample\_id%}本产品的胚系变异检测部分只报致病性变异和疑似致病性变异，并对其进行详细解读。{%endif%}

## >6.3检测方法与局限性

本产品采用自主知识产权的靶向捕获技术结合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）、拷贝数变异（CNV）以及结构变异（SV）。本产品检测范围未覆盖NRAS基因4号外显子。产品的检测性能与样本质量密切相关，样本质控等级以及某些变异特征会降低检测敏感度。

## >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。

# 7 参考文献

1. 美国国家综合癌症网络（NCCN®） 肿瘤临床实践指南
2. {%p for a in (refer.fixed + refer.dynamic.s\_var12 + refer.dynamic.s\_var\_onco\_nodrug + refer.dynamic.g\_var45 + refer.dynamic.knb)|unique%}
3. {{a}}
4. {%p endfor%}

# 8 附 录

**附录1 检测基因列表**

1. 本产品检测范围覆盖116个基因的外显子、剪切区域、融合相关内含子，还包含特定微卫星位点（microsatellite, MS）和部分化疗SNP位点。可检测目标区域范围内的点突变、小片段插入缺失、基因融合；同时还可检测微卫星不稳定性（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。以下是检测突变、插入缺失、拷贝数变异、基因融合等变异类型的基因列表，同一基因可重复出现。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **点突变与插入缺失突变的检测基因列表（109个基因）** | | | | | | | |
| ***AKT1*** | ***AKT2*** | ***AKT3*** | ***ALK*** | ***APC*** | ***AR*** | ***ARAF*** | ***ARID1A*** |
| ***ATM*** | ***ATR*** | ***AURKA*** | ***BAP1*** | ***BCL2L11*** | ***BRAF*** | ***BRCA1*** | ***BRCA2*** |
| ***CCND1*** | ***CCNE1*** | ***CD274*** | ***CDK12*** | ***CDK4*** | ***CDK6*** | ***CDKN2A*** | ***CDKN2B*** |
| ***CREBBP*** | ***CTNNB1*** | ***DDR2*** | ***EIF1AX*** | ***EPAS1*** | ***EPCAM*** | ***ERBB2*** | ***ERBB3*** |
| ***ERBB4*** | ***ESR1*** | ***ETS2*** | ***FANCA*** | ***FBXW7*** | ***FGF19*** | ***FGF3*** | ***FGFR1*** |
| ***FGFR2*** | ***FGFR3*** | ***FGFR4*** | ***FLCN*** | ***FLT3*** | ***GNAS*** | ***HIF1A*** | ***HRAS*** |
| ***IDH1*** | ***IDH2*** | ***IGF1R*** | ***JAK1*** | ***JAK2*** | ***JAK3*** | ***KDM5C*** | ***KDR*** |
| ***KIT*** | ***KRAS*** | ***MAP2K1*** | ***MAPK1*** | ***MET*** | ***MLH1*** | ***MRE11*** | ***MSH2*** |
| ***MSH6*** | ***MTOR*** | ***MYC*** | ***NF1*** | ***NF2*** | ***NOTCH1*** | ***NRAS*** | ***NTRK1*** |
| ***NTRK2*** | ***NTRK3*** | ***PALB2*** | ***PAX8*** | ***PDCD1*** | ***PDGFRA*** | ***PGR*** | ***PIK3CA*** |
| ***PIK3R1*** | ***PMS2*** | ***POLD1*** | ***POLE*** | ***PSMD4*** | ***PTCH1*** | ***PTEN*** | ***RAF1*** |
| ***RASA1*** | ***RASAL1*** | ***RB1*** | ***RET*** | ***RICTOR*** | ***RIT1*** | ***ROS1*** | ***RSF1*** |
| ***SF3B1*** | ***SMAD4*** | ***SMARCA4*** | ***SMO*** | ***STK11*** | ***TERT*** | ***TOP2A*** | ***TP53*** |
| ***TSC1*** | ***TSC2*** | ***TSHR*** | ***VHL*** | ***EGFR*** |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **CNV检测基因列表（31个基因）** | | | | | | | |
| ***AKT2*** | ***AKT3*** | ***AURKA*** | ***CCND1*** | ***CCNE1*** | ***CD274*** | ***CDK4*** | ***CDK6*** |
| ***EGFR*** | ***EPAS1*** | ***ERBB2*** | ***FGF19*** | ***FGF3*** | ***FGFR1*** | ***FGFR2*** | ***FGFR3*** |
| ***HIF1A*** | ***IGF1R*** | ***MAPK1*** | ***MET*** | ***MYC*** | ***NTRK3*** | ***PDGFRA*** | ***PGR*** |
| ***PIK3CA*** | ***PSMD4*** | ***RET*** | ***RICTOR*** | ***RSF1*** | ***SMO*** | ***TOP2A*** |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **重排变异检测基因列表（12个基因）** | | | | | | | |
| ***ALK*** | ***BRAF*** | ***FGFR1*** | ***FGFR2*** | ***FGFR3*** | ***NRG1*** | ***NTRK1*** | ***NTRK2*** |
| ***NTRK3*** | ***PAX8*** | ***RET*** | ***ROS1*** |  |  |  |  |

{%p if “肺癌” in sample.tumor\_list%}

**附录2 BCL2L11基因2号内含子{%if sample.control\_sample\_id %}胚系{%endif%}缺失多态性检测结果**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 检测基因 | 检测结果 | 基因型 | 临床意义 |
| ***BCL2L11***  **（ *BIM* ）** | {%p if var.BCL2L11%}  c.394+1479\_394+4381del  {%p else%}  野生型  {%p endif%} | {%p if var.BCL2L11%}  杂合型  {%p else%}  /  {%p endif%} | BCL2L11，BCL2-like 11，是激活细胞凋亡的程序性细胞死亡调节因子 Bcl2 家族的成员 (PMID: 26405162)。 BCL2L11 的下调存在于包括淋巴瘤和结肠直肠癌在内的各种癌症中 (PMID: 26405162)。目前该变异的临床意义仍存在较大争议，有研究认为该变异与EGFR-TKI的耐药有关（PMID: 22426421, PMID: 27926478, PMID: 26767045），但也有一些与其矛盾的研究（PMID: 26271547, PMID: 28717678, PMID: 32508032），其中吴一龙团队2020年发表的文章表明该变异存在与否对于一、二代EGFR TKIs治疗患者的ORR、DCR、PFS、OS几乎没有影响，仅三代EGFR TKI治疗患者中BCL2L11缺失对ORR影响具有显著性（PMID: 32508032）。 |

{%p endif%}