



华梵安

肿瘤基因检测报告

姓 名：庄贤文

编 号：23B06606453R



产品简介

检测内容

本产品基于现有科学研究以及临床数据，精选 689 个与实体瘤发生发展、诊疗和预后相关的基因，采用华大自主知识产权的靶向捕获技术和高通量测序平台 MGISEQ-2000/DNBSEQ-T7 进行检测。本产品的检测报告基于华大时珍数据库，为实体瘤患者提供全面的靶向、化疗、免疫治疗用药指导，以及遗传性肿瘤风险评估，全面帮助患者寻找可能获益的治疗方案。

检测项目	检测内容
体细胞变异检测	包含689个与实体肿瘤发生发展、治疗和预后相关的基因的体细胞变异检测，基因检测列表详见附录部分 检测变异类型包括：单核苷酸变异（SNV）、短片段插入或缺失变异（InDel）、拷贝数变异（CNV）和基因融合（Fusion）
胚系变异检测	包含 69 个遗传性肿瘤相关基因的胚系变异检测 检测变异类型包括：单核苷酸变异（SNV）、短片段插入或缺失变异（InDel）
肿瘤突变负荷 TMB	分析 689 个基因中，每 100 万个碱基中的体系 SNV 和 InDel 变异数量
微卫星不稳定性 MSI	包含 1137 个微卫星位点，分析微卫星不稳定性
化疗药物相关的单核苷酸多态性（SNP）位点检测	包含与肿瘤化疗药物相关的 7 个基因，13 个 SNP 位点

本报告结果采用的注释软件及数据库版本号：参考基因组（GRCh37），注释版本（NCBI Annotation Release 108）、1000G（20130502）、dbSNP（137）、Clinvar（20151201）、Cosmic（V98），时珍知识库版本 BGISZ.V9.1.2023 版。

变异解读规则

体细胞变异解读参考美国病理学会（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）共同参与制定的癌种变异解读指南和标准（2017 年版），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（临床意义未明变异）和 IV 类变异（良性多态和疑似良性变异）。本报告的基因命名采用 HUGO 基因命名委员会（HGNC）的基因名称，变异命名遵循人类基因组变异协会（HGVS）推荐的序列变异法命名。会根据现代医学科研进展动态定期更新解读数据库。

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 批准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（NCCN、CSCO）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（NCCN、CSCO）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 批准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（NCCN、CSCO）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	多项小型研究结果表明对患者肿瘤诊断或预后意义的生物标志物

	D	研究结果表明对其他肿瘤诊断、治疗或预后意义的生物标志物
	D	临床前研究表明具有潜在治疗意义的生物标志物
	D	有小型研究和病例报道或结论未形成共识，评估疾病诊断或预后意义的生物标志物并伴有其他生物标志物
III 类变异 (临床意义未明变异)	-	在人群数据库、特定亚人群数据库、泛癌种数据库、肿瘤特异性数据库中未检出
	-	无确凿证据与癌种相关
IV 类变异 (良性多态和疑似良性变异)	-	在人群数据库、特定亚人群数据库检出，不存在与癌症相关证据

遗传胚系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)，遗传变异分为已知致病变异、疑似致病变异、临床意义未明变异、良性多态和疑似良性变异五个等级。

局限性说明

- 1) 本报告不是临床诊断报告，不具备医嘱性质，仅供医生参考，治疗方案由医生决策。本报告需由临床医生和有资质的遗传咨询人士提供专业的信息解释。
- 2) 本产品仅在 DNA 水平进行基因变异的检测，不涉及蛋白、RNA 水平。
- 3) 由于肿瘤具有高度异质性，不同肿瘤部位、不同时期的肿瘤细胞的基因突变谱均存在差异，部分肿瘤样本检测到的变异可能无法完全反映肿瘤病灶部位全部细胞变异情况，本报告中的检测结果仅反映本次送检样本的情况，不排除出现同一肿瘤患者不同送检样本的检测结果存在差异的可能。
- 4) 本报告胚系变异部分仅解读所涉及的相关基因的临床意义明确的已知致病变异和疑似致病变异。由于本检测主要覆盖编码区域，不适用于检测特殊类型变异（包括但不限于基因组特殊结构变异如倒位、易位等、不在检测覆盖范围内的深度内含子变异、动态突变、基因甲基化、假基因区域变异、复杂重组等）。如在本产品中未检测到具有临床意义的遗传变异，不排除在检测范围之外存在其他未知致病突变的可能。
- 5) 本次送检样本，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）。无基因变异的阴性检测结果：不排除受检者携带本产品检测范围以外的基因变异的可能，不能排除存在低于现有检测方法检测下限的低丰度基因变异的可能。
- 6) 部分患者不存在明确的靶向药物对应的基因突变，部分治疗耐药的患者不存在明确的耐药突变，所以并非所有受检者都可以找到对应靶向药物或明确耐药机制。
- 7) 药物提示范围受限于针对靶点基因和变异的肿瘤临床药物研究进展，部分肿瘤相关基因和变异尚未开发出有效对应药物，因此，不排除本报告出现无肿瘤药物推荐的可能，不排除有肿瘤相关基因变异但无对应肿瘤药物推荐的可能。
- 8) 本产品检测性能与样本质量密切相关，样本质控情况以及某些变异特征会降低检测敏感度，包括异质性样本中的亚克隆变异、低质量样本、缺失或插入片段大于 40bp 以及重复或高同源序列。

数据安全与隐私保护

请您确保由您授权的人才可查看本报告，访问您的基因数据。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。

目录

1.检测概览

1.1 基本信息

1.2 检测结果小结

1.3 样本质控

1.4 NMPA/FDA 批准或 NCCN 指南推荐靶向药物伴随诊断范围的检测结果

2.详细检测结果

2.1 体细胞变异检测结果和用药提示

2.2 胚系变异检测结果和用药提示

2.3 免疫治疗相关标志物检测结果

肿瘤突变负荷 (TMB)

微卫星不稳定性 (MSI)

免疫疗效相关基因

2.4 PARP 抑制剂相关 HRR 基因检测结果

2.5 化疗药物相关的 SNP 位点检测结果

3.临床用药解析

3.1 可能敏感相关药物解析

3.2 可能耐药相关药物解析

4.基因变异解析

4.1 体细胞变异解析

4.2 胚系变异解析

5.临床试验参考

6.附录

6.1 检测基因列表

1.检测概览

1.1 基本信息

姓名	庄贤文	样本编号	23B06606453R	送检机构
性别	男	样本类型	石蜡切片+血液	送检科室
年龄	69	取样部位	胰腺	送检医生
肿瘤类型	胰腺癌	取样时间	2024-02-09	病理号
肿瘤分期	III	到样时间	2024-02-10	住院号
诊断信息	胰腺癌	报告日期	2024-02-17	
个人其他肿瘤史	无	家族肿瘤史		
既往基因检测结果	无	用药史	放化疗史:无;靶向药物史:有;	

1.2 检测结果小结

检测类型	检测结果	
体细胞变异	检出变异 42 个，其中具有明确或潜在临床意义的变异 2 个	
I 类：具有明确临床意义的变异	0 个	无；
II 类：具有潜在临床意义的变异	2 个	TP53 p.R282W；KRAS p.Q61K；
肿瘤突变负荷 TMB	30.51 Muts / Mb 胰腺癌中排序前 2%	
微卫星不稳定性 MSI	MSI-L/MSS（微卫星低度不稳定/微卫星稳定）	
胚系致病变异	在 69 个肿瘤易感基因中检出 1 个已知致病变异 MUTYH c.467G>A p.W156*	

1.3 样本质控

组织样本	质控项目		质控结果	质控标准
	样本评估	肿瘤细胞含量(%)	40%	≥20%
	DNA 质量评估	DNA 抽提量(ng)	合格	≥200ng
	测序质量评估	插入片段长度(bp)	128bp	[140, 210]
		目标区域平均测序深度(X)	3203.65X	≥900X
		目标区域覆盖率(100X)	99.46%	≥95%
		碱基测序质量 Q30 比例	Read1：96.76% Read2：94.45%	Read1≥80%, Read2≥75%
	样本配对质控		合格	合格
	综合评估	合格		

配对样本	质控项目		质控结果	质控标准
	DNA 质量评估	DNA 抽提量(ng)	合格	≥200ng
	测序质量评估	插入片段长度(bp)	202bp	[140 , 210]
		目标区域平均测序深度(X)	1883.18X	≥300X
		目标区域覆盖度(100X)	99.57%	≥80%
		碱基测序质量 Q30 比例	Read1 : 94.37% Read2 : 90.44%	Read1≥80%, Read2≥75%
	综合评估	合格		

注：

- [1] 肿瘤细胞含量(%)：肿瘤细胞含量检测结果仅针对送检样本且仅供参考，实际以就诊医院检测结果为准。若送检组织样本不满足肿瘤细胞评估要求或送检血液/体液类型样本时，不做此项评估，结果显示“-”。
- [2] DNA抽提量(ng)：送检样本提取的 DNA 总量，DNA样本浓度测定方式为荧光定量（Qubit Fluorometric Quantitation）。
- [3] 插入片段长度(bp)：DNA文库插入片段长度的中位数，体现了原始DNA片段的长度分布。
- [4] 目标区域平均测序深度(X)：测序得到的总碱基数与目标区域长度的比值。
- [5] 目标区域覆盖度(100X)：目标区域深度大于等于100X的位点所占目标区域长度的比例。
- [6] 碱基测序质量Q30比例：错误率<0.1%的碱基占测序总数的百分比。
- [7] 综合评估：分为“合格”和“预警”两个等级。样本质控评估为“预警”可能会影响此次检测的准确性和敏感性。

1.4 NMPA/FDA 批准或 NCCN 指南推荐靶向药物伴随诊断范围的检测结果

检测基因	权威机构建议检测癌种	检测变异范围	检测结果
<i>BRAF</i>	实体瘤	V600、L597 突变，融合	未见突变
<i>EGFR</i>	非小细胞肺癌	外显子 19 插入或缺失突变， 外显子 20 插入突变， L858R、T790M、C797S、 G719、S768I、L861 突变	未见突变
<i>ERBB2</i>	乳腺癌，胃癌，食管癌，头颈 癌，非小细胞肺癌，子宫肿瘤， 结直肠癌，膀胱癌，胆囊癌，胆 管癌	拷贝数扩增，外显子 20 插入 突变，S310、L755、G776 等致癌突变	未见突变
<i>IDH1</i>	胆管癌，骨癌	R132 突变	未见突变
<i>PIK3CA</i>	乳腺癌，组织细胞瘤	C420R、E542K、E545、 Q546、H1047 等致癌突变	未见突变
<i>BRCA1</i>	卵巢癌，乳腺癌，胰腺癌，前列 腺癌	体细胞致癌突变、胚系致癌突 变	未见突变
<i>BRCA2</i>	卵巢癌，乳腺癌，胰腺癌，前列 腺癌，子宫肿瘤	体细胞致癌突变、胚系致癌突 变	未见突变
<i>MET</i>	非小细胞肺癌	外显子 14 跳跃突变、拷贝数 扩增	未见突变
<i>KRAS</i>	结直肠癌，非小细胞肺癌	外显子 2/3/4 致癌突变	p.Q61K, 4.93%

NRAS	结直肠癌，黑色素瘤	外显子 2/3/4 致癌突变	未见突变
KIT	胃肠道间质瘤，黑色素瘤	外显子 9/11/13/17 等致癌突变	未见突变
PDGFRA	胃肠道间质瘤	外显子 18 致癌突变（包含 D842V）	未见突变
ALK	非小细胞肺癌，软组织肉瘤，组织细胞瘤，黑色素瘤	融合，G1202R 突变	未见突变
FGFR2	膀胱癌，胆管癌	融合	未见突变
FGFR3	膀胱癌	融合，G370C、R248C、S249C、Y373C 等致癌突变	未见突变
NTRK1	实体瘤	融合	未见突变
NTRK2	实体瘤	融合	未见突变
NTRK3	实体瘤	融合	未见突变
ROS1	非小细胞肺癌，黑色素瘤	融合	未见突变
RET	实体瘤	融合，M918T 等致癌突变	未见突变

说明：

- 1) “检测结果”列仅展示 NMPA/FDA 批准或 NCCN 指南推荐用于实体瘤靶向药物伴随诊断范围的结果。
- 2) 本产品检测范围不局限于上表的基因变异范围，“未见突变”不代表该基因未检出突变。

检测者：	审核者：	报告时间：2024-02-17
------	------	-----------------

2.详细检测结果

2.1 体细胞变异检测 results 和用药提示

I 类变异（具有明确临床意义的变异）

基因	检测结果	突变丰度或拷贝数	药物提示	
			可能敏感	可能耐药
无	无	无	无	无

II 类变异（具有潜在临床意义的变异）

基因	检测结果	突变丰度或拷贝数	药物提示	
			可能敏感	可能耐药
TP53	p.R282W c.844C>T 转录本：NM_000546.6 基因亚区：EX8	7.90%	培唑帕尼+Vorinostat(C 级) 培唑帕尼(D 级) Pirtobrutinib(D 级)	-

KRAS	p.Q61K c.181C>A 转录本：NM_004985.5 基因亚区：EX3	4.93%	瑞戈非尼(C 级) 阿法替尼+司美替尼(D 级) 硼替佐米(D 级) 塞利尼索+硼替佐米(D 级) 司美替尼(D 级) 索拉非尼(D 级) Alpelisib+ Binimetinib(D 级) Reolysin(D 级)	厄洛替尼(C 级)
-------------	--	-------	--	-----------

III 类变异（临床意义未明的变异）

基因	检测结果	突变丰度或拷贝数	基因亚区	转录本
AMER1	p.V663L c.1987G>C	5.94%	EX2	NM_152424.4
ZNF770	p.N543S c.1628A>G	4.89%	EX3	NM_014106.4
TOPBP1	p.D403G c.1208A>G	3.19%	EX9	NM_007027.4
BRCA2	p.Q147R c.440A>G	3.12%	EX5	NM_000059.4
LIFR	p.E109D c.327A>C	3.09%	EX4	NM_002310.6
PAX8	p.P123H c.368C>A	2.83%	EX4	NM_003466.4
PAX8	p.V122G c.365T>G	2.71%	EX4	NM_003466.4
DICER1	p.K1844N c.5532G>C	2.66%	EX26	NM_177438.2
ERBB2	p.F616L c.1846T>C	2.57%	EX15	NM_004448.4
LAMA2	p.R619C c.1855C>T	2.48%	EX13	NM_000426.3
ATR	p.T2528I c.7583C>T	2.47%	EX45	NM_001184.4
PPP4R2	p.D288G c.863A>G	2.31%	EX8	NM_174907.4
GNAQ	p.D130N c.388G>A	2.27%	EX3	NM_002072.5
MUC6	p.T1411K c.4232C>A	2.26%	EX31	NM_005961.3
SMARCA1	p.P775Q c.2324C>A	2.24%	EX18	NM_003069.5
ROS1	p.N13S c.38A>G	2.20%	EX1	NM_002944.2

姓名：庄贤文

样本编号：23B06606453R

KMT2D	p.A963T c.2887G>A	2.16%	EX12	NM_003482.4
EP300	p.Q2108L c.6323A>T	2.12%	EX31	NM_001429.4
BRIP1	p.N196S c.587A>G	2.11%	EX6	NM_032043.3
SETD2	p.M761I c.2283G>A	2.06%	EX3	NM_014159.6
ADGRA2	p.P395R c.1184C>G	2.04%	EX9	NM_032777.10
LIG4	p.R603W c.1807A>T	1.98%	EX3	NM_206937.2
AMER1	p.G149P c.445_446inv	1.95%	EX2	NM_152424.4
FAT3	p.Q3375R c.10124A>G	1.94%	EX15	NM_001008781.2
SNCAIP	p.S15N c.44G>A	1.92%	EX2	NM_005460.4
NBN	p.F603L c.1809C>A	1.89%	EX11	NM_002485.4
GEN1	p.Q459P c.1376A>C	1.84%	EX13	NM_001130009.3
SPRED1	p.E373Q c.1117G>C	1.80%	EX7	NM_152594.3
EWSR1	p.R506L c.1517_1518inv	1.80%	EX14	NM_005243.4
CIC	p.G525A c.1574G>C	1.79%	EX10	NM_015125.5
SPRED1	p.C371S c.1112G>C	1.79%	EX7	NM_152594.3
ERCC5	p.L736F c.2208G>C	1.72%	EX10	NM_000123.4
SETD2	p.K2115R c.6344A>G	1.72%	EX15	NM_014159.6
EPHA3	p.G57V c.170G>T	1.72%	EX3	NM_005233.6
MED12	p.I320V c.958A>G	1.66%	EX7	NM_005120.3
CREBBP	p.Q2199L c.6596A>T	1.63%	EX31	NM_004380.3
ARID1B	p.L183H c.548T>A	1.58%	EX1	NM_001374820.1
MDC1	p.A1500T c.4498G>A	1.58%	EX10	NM_014641.3

ARID1B	p.A173H c.517_518delinsCA	0.81%	EX1	NM_001374820.1
LAMA2	p.P1541S c.4621_4622delinsAG	0.81%	EX32	NM_000426.3

说明：

- 1) 变异等级说明：体细胞变异解读参照AMP/ACMG/ASCO/CAP指南(Li, Marilyn M., et al. 2017)，详见本报产品简介部分；根据诊断、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（临床意义未明）和IV类变异（良性多态和疑似良性变异）。
- 2) 证据等级说明，详见本报产品简介部分。
- I类变异（具有强临床意义）支持证据等级为：A级：FDA/NMPA批准于某种特定肿瘤治疗有响应或耐药，或来自NCCN/CSCO专业指南中对某特定肿瘤作为治疗、诊断或预后的生物标记。B级：取得该领域专家共识，良好的动力学研究预测对治疗有响应或耐药，或对某疾病的诊断、预后意义。
- II类变异（具有潜在临床意义）支持证据等级为：C级：FDA/NMPA批准或专业指南推荐对其他肿瘤类型治疗响应或耐药，或已作为临床试验的筛选入组标准，或多项小型研究结果表明对患者肿瘤有诊断或预后意义。D级：研究结果表明对其他肿瘤诊断、治疗或预后意义，对于生物标志物本身或与其他生物标志物一起，基于一些小型研究或未达成共识的多个案例报道可能有助于疾病诊断或预后意义。
- 3) 基因亚区：EX表示外显子，IVS表示内含子。
- 4) 本表格所列药物未按照该患者潜在的预测疗效排序，也未按照其所属肿瘤类型疗效的相关证据可信度排序。

2.2 胚系变异检测结果和用药提示

基因	检测结果	疾病和遗传方式	致病性 分级	药物提示	
				可能敏感	可能耐药
MUTYH	p.W156* c.467G>A 转录本： NM_001128425.1 基因亚区：EX6 功能改变：无义突变 纯合/杂合：杂合	遗传性结直肠癌 (AR) 遗传性乳腺癌(AR) 遗传性子宫内膜癌 (AR) 遗传性卵巢癌(AR) 遗传性前列腺癌 (AR) 遗传性胃癌(AR) 遗传性尿路上皮癌 (AR)	已知致病突变	奥拉帕利+帕博利珠单抗 (D 级)	-

说明：

- 1) 基因亚区：CDS表示外显子编码区，EX表示外显子，IN表示内含子区。
- 2) 遗传方式：AD表示常染色体显性遗传，AR表示常染色体隐性遗传，“-”表示该基因的遗传方式尚不明确。
- 3) 功能改变：错义突变，剪接突变，无义突变，移码突变，插入突变，缺失突变，重复突变，内含子突变，起始密码子改变，缺失插入突变，跨越外显子及内含子区域突变。

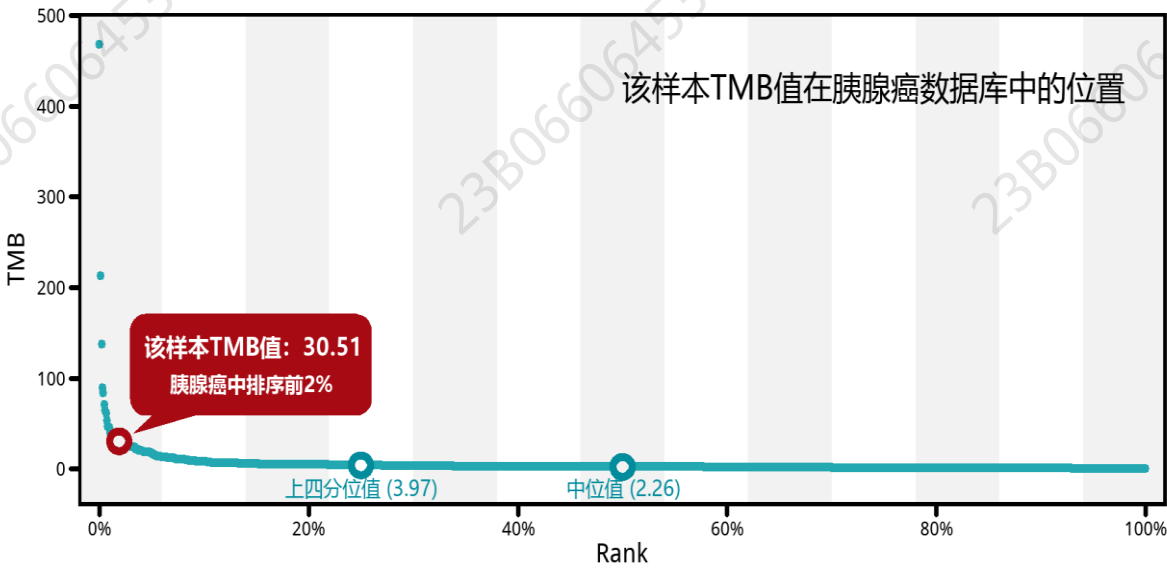
- 4) 遗传胚系变异解读遵循美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics, ACMG) 发布的《遗传变异注释标准与指南》(2015年版)，遗传变异分为已知致病变异、疑似致病变异、临床意义未明变异、良性多态和疑似良性变异五个等级。
- 5) 致病性分级：已知致病变异表示该变异在现有临床意义和功能研究中被证实与疾病发生相关，其致病机理明确，或者遗传统计学意义显著，或者有相关功能研究；疑似致病变异表示该变异在现有研究数据中显示可能是致病的，但需进一步的临床意义和功能研究证明；意义未明变异表示该变异在现有的科学研究中尚不明确其与相关疾病发生风险的关系；疑似良性变异表示该变异在现有研究数据中表明可能是不致病的，但需进一步的临床意义和功能研究确认；良性变异表示该变异在现有的临床意义和功能研究中表明其不会导致疾病的发生，与疾病表型没有相关性。
- 6) 本报告胚系变异仅解读所涉及的遗传性肿瘤相关基因的临床意义明确的已知致病变异和疑似致病变异（详见附录-检测基因列表）。如在本产品中未检测到具有临床意义的胚系变异，不排除在检测范围之外存在其他未知致病突变的可能。

2.3 免疫治疗相关标志物检测结果

肿瘤突变负荷 (TMB)

检测内容	检测结果
肿瘤突变负荷 (TMB)	30.51 Muts / Mb 胰腺癌中排序前 2%
临床意义	

影响 TMB 的因素包括外源性诱变因素，如吸烟、日光照射、接触容易导致基因变异的有毒有害物质/放射性物质等，以及内源性因素。多项临床研究表明，在大多数癌症类型中，TMB 数值越高，在患者肿瘤中的排序越靠前，其对免疫治疗的获益越大。高度微卫星不稳定性 (MSI-H)、DNA 错配修复缺陷 (dMMR) 以及含有 POLE 和 POLD1 基因编码的 DNA 聚合酶校正域突变的患者往往 TMB 高。



说明：

- 1) TMB定义为靶向测序区域每百万碱基 (Mb) 中所发生的体细胞突变数目，单位为Muts / Mb。目前关于TMB的计算以及等级划分方法业内尚未形成统一标准。

- 2) TMB 计算的体细胞突变包括单核苷酸变异 (SNV)、短片段插入或缺失变异 (InDel) (包含同义突变), 去除已报道的驱动突变 (与肿瘤治疗、诊断、预后密切相关的突变, 包括热点突变、药物靶点突变、癌基因功能激活突变和抑癌基因功能失活突变)。
- 3) 关于检测样本的TMB排序: 根据该样本TMB数值在数据库相同癌种中的排序 (TMB数值由高到低进行排序)。数据库中 与检测样本相同癌种的样本数过少, 则进行全癌种数据库排序。患者的TMB值状态评估需基于所有患者的TMB分布。随着数据的积累, 将逐步对数据进行更新。
- 4) TMB<0.1: 由于本报告的TMB计算去除了可能影响免疫治疗效果的驱动突变, TMB<0.1 仅表示检测样本在本报告的TMB分析方法的结果, 并不等同于检测样本中没有突变。原因可能有: a) 样本检测到的突变均为驱动突变, 扣除驱动突变后剩余突变数为0, 最终的TMB计算结果为<0.1; b) 样本中存在其他突变, 这些突变不在本报告的检测范围内。
- 5) TMB 的检测敏感性受到组织样本中肿瘤细胞占比的影响。当组织中肿瘤细胞占比<20%时, TMB 的检测敏感性受限。

微卫星不稳定性 (MSI)

检测内容	检测结果	免疫药物提示 (可能敏感)
微卫星不稳定性 (MSI)	MSI-L/MSS	-

说明:

- 1) 微卫星位点 (microsatellite site, MS) 是真核生物基因组中均匀分布的、短串联重复序列或简单重复序列, 一般由 1~6 个核苷酸的串联重复单元构成, 重复 5 至 50 次不等, 其重复次数在个体间呈高度变异。本产品共包含 1137 个用于 MSI 状态判定的特征位点。
- 2) 样本 MSI 状态分为 2 类: MSI-H (微卫星高度不稳定); MSI-L/MSS (微卫星低度不稳定/微卫星稳定)。
- 3) MSI 状态作为一种 DNA 分子表型, 不等同于 MMR 蛋白表达或 MMR 基因突变。
- 4) MSI 的 NGS 和 PCR 检测产品选择的 MS 位点和数量以及检测方法学均存在差异, 不能排除使用不同检测方法出现 MSI 结果不一致的情况。
- 5) MSI 的检测敏感性受到组织样本中肿瘤细胞占比的影响。当组织中肿瘤细胞占比<20%时, MSI 的检测敏感性受限。

免疫疗效相关基因

免疫疗效正相关基因

基因	检测内容	疗效相关预测	研究癌种	检测结果
“超突变(hypermuation)”表型相关基因				
<i>POLE</i>	破坏性突变	可能获益	膀胱癌或上尿路上皮癌, 中枢神经系统肿瘤, 非小细胞肺癌, 子宫内膜癌, 结直肠癌	未检出
<i>POLD1</i>	破坏性突变	可能获益	非小细胞肺癌	未检出
错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)基因				
<i>MLH1</i>	失活变异	可能获益	实体瘤, 宫颈癌, 卵巢癌(包含输卵管癌及腹膜癌),	未检出
<i>MSH2</i>	失活变异	可能获益	膀胱癌或上尿路上皮癌, 前列腺癌, 结直肠癌, 胰腺癌, 肝细胞癌, 乳腺癌, 非小细胞肺癌, 子宫内膜癌, 中枢神经系统肿瘤, 胃癌, 胆管癌, 骨癌, 食管癌, 阴茎癌, 睾丸癌, 外阴癌, 小肠腺癌, 胆囊癌, 神经内分泌肿瘤	未检出
<i>MSH6</i>	失活变异	可能获益		未检出
<i>PMS2</i>	失活变异	可能获益		未检出

DNA 损伤应答及修复（DDR）相关基因				
<i>ATM</i>	失活变异	可能获益	实体瘤，膀胱癌或上尿路上皮癌，前列腺癌	未检出
<i>ATR</i>	失活变异	可能获益	实体瘤	未检出
<i>BRCA1</i>	失活变异	可能获益	膀胱癌或上尿路上皮癌，前列腺癌，子宫内膜癌，黑	未检出
<i>BRCA2</i>	失活变异	可能获益	色素瘤	未检出
<i>CHEK1</i>	失活变异	可能获益	实体瘤	未检出
<i>FANCA</i>	失活变异	可能获益	实体瘤，膀胱癌或上尿路上皮癌，前列腺癌	未检出
<i>PALB2</i>	失活变异	可能获益	实体瘤，胰腺癌	未检出
<i>ARID1A</i>	失活变异	可能获益	实体瘤，非小细胞肺癌，黑色素瘤	未检出
<i>ARID1B</i>	失活变异	可能获益	非小细胞肺癌	未检出
<i>FANCM</i>	失活变异	可能获益	前列腺癌	未检出
<i>ERCC2</i>	失活变异	可能获益	膀胱癌或上尿路上皮癌	未检出
CDK12 基因缺陷				
<i>CDK12</i>	失活变异	可能获益	前列腺癌	未检出
MUC16 基因缺陷				
<i>MUC16</i>	失活变异	可能获益	非小细胞肺癌，黑色素瘤	未检出
TSC2 基因缺陷				
<i>TSC2</i>	失活变异	可能获益	食管癌	未检出
CD274 (PD-L1) 过表达				
<i>CD274</i> (PD-L1)	拷贝数增加	可能获益	非黑色素皮肤癌，膀胱癌或上尿路上皮癌，头颈癌， 中枢神经系统肿瘤	未检出
NFE2L2 基因激活				
<i>NFE2L2</i>	激活变异	可能获益	非小细胞肺癌	未检出

免疫疗效负相关基因

基因	检测内容	疗效相关预测	研究对象	检测结果
“超进展”表型相关基因				
<i>MDM2</i>	拷贝数增加	可能无法获益	实体瘤，膀胱癌或上尿路上皮癌，乳腺癌，子宫肉瘤，非小细胞肺癌	未检出
<i>MDM4</i>	拷贝数增加	可能无法获益	实体瘤，膀胱癌或上尿路上皮癌，乳腺癌，子宫肉瘤，非小细胞肺癌	未检出
<i>DNMT3A</i>	失活变异	可能无法获益	黑色素瘤、实体瘤	未检出
<i>CCND1</i>	拷贝数增加	可能无法获益	实体瘤	未检出
PTEN 基因缺陷				
<i>PTEN</i>	失活变异	可能无法获益	实体瘤，非小细胞肺癌，黑色素瘤，子宫肉瘤，乳腺癌	未检出
STK11 基因缺陷				

<i>STK11</i>	失活变异	可能无法获益	非小细胞肺癌	未检出
B2M 基因缺陷				
<i>B2M</i>	失活变异	可能无法获益	黑色素瘤，结直肠癌	未检出
JAK1/2 基因缺陷				
<i>JAK1</i>	失活变异	可能无法获益	黑色素瘤	未检出
<i>JAK2</i>	失活变异	可能无法获益	非小细胞肺癌，黑色素瘤，结直肠癌	未检出
YAP1 扩增				
<i>YAP1</i>	拷贝数增加	可能无法获益	实体瘤	未检出

说明：本报告仅供医生参考，具体治疗方案由医生决策。

2.4 PARP 抑制剂相关 HRR 基因检测结果

检测基因	检测变异类型	检测结果	PARP 药物疗效相关性
<i>BRCA1</i>	失活变异	未检出	前列腺癌： FDA 批准 奥拉帕利 用于治疗在恩扎卢胺或阿比特龙治疗后疾病进展的携带有害或疑似有害胚系或体细胞同源重组修复（HRR）基因（ <i>BRCA1</i> 、 <i>BRCA2</i> 、 <i>ATM</i> 、 <i>BRIP1</i> 、 <i>BARD1</i> 、 <i>CDK12</i> 、 <i>CHEK1</i> 、 <i>CHEK2</i> 、 <i>FANCL</i> 、 <i>PALB2</i> 、 <i>RAD51B</i> 、 <i>RAD51C</i> 、 <i>RAD51D</i> 、 <i>RAD54L</i> ）突变的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的成年患者；NMPA 批准奥拉帕利用于携带胚系和/或体细胞 <i>BRCA1/2</i> 突变且在既往新型激素药物治疗后出现疾病进展的转移性去势抵抗性前列腺癌成人患者的单药治疗。
<i>BRCA2</i>	失活变异	未检出	
<i>ATM</i>	失活变异	未检出	
<i>BARD1</i>	失活变异	未检出	
<i>BRIP1</i>	失活变异	未检出	
<i>CDK12</i>	失活变异	未检出	乳腺癌： FDA 批准 PARP 抑制剂 奥拉帕利 、 Talazoparib 用于携带 <i>BRCA</i> 致病或疑似致病胚系突变的 HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌成年患者的治疗；批准奥拉帕利用于接受过化疗、携带有害或疑似有害胚系 <i>BRCA</i> 突变（gBRCAm）、HER2 阴性的高危早期乳腺癌成年患者的辅助治疗。
<i>CHEK1</i>	失活变异	未检出	
<i>CHEK2</i>	失活变异	未检出	
<i>FANCL</i>	失活变异	未检出	卵巢癌： FDA 及 NMPA 均批准 奥拉帕利 、 Rucaparib 用于携带胚系或体细胞（gBRCAm 或 sBRCAm）晚期上皮性卵巢、输卵管癌或原发性腹膜癌初治成人患者的维持治疗；FDA 批准奥拉帕利（有害或疑似有害胚系 <i>BRCA</i> 突变）、 尼拉帕利 （HRD 阳性或 BRCAm 突变）用于在 3/3+ 线化疗后的晚期卵巢癌成人患者的治疗；NMPA 批准 帕米帕利 、 氟唑帕利 用于既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 <i>BRCA</i> （gBRCA）突变的复发性晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗。
<i>PALB2</i>	失活变异	未检出	
<i>RAD51B</i>	失活变异	未检出	
<i>RAD51C</i>	失活变异	未检出	胰腺癌： FDA 批准 奥拉帕利 用于在接受 1 线铂类化疗后、至少 16 周末出现疾病进展的、携带有害/疑似有害胚系 <i>BRCA</i> 突变转移性胰腺癌患者的维持治疗。
<i>RAD51D</i>	失活变异	未检出	
<i>RAD54L</i>	失活变异	未检出	

说明：

- 1) “检测结果”仅展示卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌中有临床意义（I 类）和潜在临床意义（II 类）的功能缺失体细胞变异结果，或已知致病和疑似致病的功能缺失胚系变异结果；临床用药证据详情见“临床用药解析”章节。
- 2) 上表仅列出 FDA 批准 PARP 抑制剂伴随诊断检测的 14 个 HRR 基因，本产品检测范围不局限于上表的基因变异范围。

2.5 化疗药物相关的 SNP 位点检测结果

基因型	SNP 位点	检测结果	变异/野生型	药物	用药提示	证据等级
<i>GSTP1</i>	rs1695	AA	野生型	顺铂	毒副作用风险可能较低	2B
<i>XRCC1</i>	rs25487	CT	杂合突变型	铂类化合物	—（药物敏感性证据矛盾）	2B
<i>GSTP1</i>	rs1695	AA	野生型	铂类化合物	毒副作用风险可能较高	2A
<i>ERCC1</i>	rs11615	GG	纯合突变型	铂类化合物	毒副作用风险可能较低，药物敏感性证据矛盾	2B
<i>ERCC1</i>	rs3212986	AC	杂合突变型	铂类化合物	毒副作用风险可能较高	2B
<i>NQO1</i>	rs1800566	GG	野生型	铂类化合物	药物敏感性可能较高	2A
<i>NQO1</i>	rs1800566	GG	野生型	环磷酰胺	药物敏感性可能较高	2A
<i>GSTP1</i>	rs1695	AA	野生型	环磷酰胺+表柔比星 联合用药	毒副作用风险可能较低，药物敏感性可能较高	2A
<i>NQO1</i>	rs1800566	GG	野生型	蒽环类	药物敏感性可能较高	2A
<i>GSTP1</i>	rs1695	AA	野生型	氟尿嘧啶	毒副作用风险可能较高，药物敏感性可能较低	2A
<i>NQO1</i>	rs1800566	GG	野生型	氟尿嘧啶	药物敏感性可能较高	2A
<i>UGT1A1*28</i>	rs8175347	6TA/6TA	野生型	伊立替康	毒副作用风险可能较低	1A
<i>UGT1A1*6</i>	rs4148323	AG	杂合突变型	伊立替康	毒副作用风险可能居中	1B
<i>DPYD</i>	rs67376798	TT	野生型	氟尿嘧啶	毒副作用风险可能较低，药物敏感性可能较高	1A
<i>DPYD</i>	rs115232898	TT	野生型	氟尿嘧啶	毒副作用风险可能较低	1A
<i>DPYD</i>	rs78060119	CC	野生型	氟尿嘧啶	毒副作用风险可能较低	1A
<i>DPYD</i>	rs3918290	CC	野生型	氟尿嘧啶	毒副作用风险可能较低	1A
<i>DPYD</i>	rs55886062	AA	野生型	氟尿嘧啶	毒副作用风险可能较低	1A

说明：

- 1) 证据等级划分标准：依据 PharmGKB 网站 <http://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>，
Level 1A：注释基于被医学会认可的指南或经某些重大卫生系统的认可；
Level 1B：注释基于多项有统计显著的研究；
Level 2A：注释基于多项重复研究，故药效关系很有可能是有意义的；
Level 2B：注释基于多项重复研究，但某些研究可能无统计显著性或样本数量少。
- 2) *UGT1A1* 基因多态性可影响伊立替康毒性反应。对伊立替康代谢有影响的主要是*UGT1A1*28*突变型和*UGT1A1*6*突变型。*UGT1A1*基因突变的患者使用化疗药物伊立替康，会使患者中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、腹泻等的发生率增加。因此，使用伊立替康前进行*UGT1A1*基因检测，可以根据结果预判毒副作用的发生风险，从而调整用药剂量。*UGT1A1*基因野生型患者出现严重毒性作用风险较低，突变型患者应慎重考虑给药剂量。

*UGT1A1*28*突变发生于*UGT1A1*的启动子区（SNP位点编号为rs8175347），启动子区存在大量TA碱基重复序列，野生型为6个TA重复序列，突变型为7个TA重复序列，该位点各基因型患者对伊立替康毒副作用由低到高依次为：野生型（6TA/6TA）、杂合突变型（6TA/7TA）、纯合突变型（7TA/7TA）。

UGT1A1*6突变发生于UGT1A1的第1外显子 (SNP位点编号为rs4148323), 野生型该位置为GG, 突变型发生G>A。
该位点各基因型患者对伊立替康毒副作用由低到高依次为：野生型 (GG)、杂合突变型 (GA)、纯合突变型 (AA)。

3.临床用药解析

3.1 可能敏感相关药物解析

药物	详细解读
培 唑 帕 尼 +Vorinostat 培唑帕尼 Pazopanib 维全特 VOTRIENT FDA：已批准 NMPA：已批准 Vorinostat ZOLINZA FDA：已批准 NMPA：未批准	<p>检测结果</p> <p>TP53 p.R282W (7.90%)</p> <p>相关证据</p> <p>I期临床试验 (NCT01339871) 中，晚期实体瘤 (n = 78) 患者接受培唑帕尼和 Vorinostat 联合治疗。大约 47%的患者为转移性肉瘤 (n = 23) 或转移性结直肠癌 (n = 14)。该治疗在 19%的患者中产生了至少 6 个月的疾病稳定 (SD) 或部分缓解 (PR) (SD≥6 个月/ PR)，中位无进展生存期 (PFS) 为 2.2 个月，中位总体生存期 (OS) 为 8.9 个月。在 TP53 突变晚期实体瘤患者中 (n = 11)，SD≥6 个月/ PR (1 PR 和 3 SD≥6 个月) 为 45%，中位 PFS 为 3.5 个月，中位 OS 为 12.7 个月，与非 TP53 突变患者 (n = 25) 结果相比具有优势：1 PR 和 3 SD≥6 个月 (P = 0.096) 为 16%，中位 PFS 为 2.0 个月 (P = 0.042)，中位 OS 为 7.4 个月 (P = 0.1) (PMID:25669829)。</p>
瑞戈非尼 Regorafenib 拜万戈 STIVARGA FDA：已批准 NMPA：已批准	<p>检测结果</p> <p>KRAS p.Q61K (4.93%)</p> <p>相关证据</p> <p>2023 CSCO 结直肠癌诊疗指南 I 级推荐瑞戈非尼 (1A 类) 作为已接受过奥沙利铂和伊立替康治疗 (MSS 或 MSI-L/pMMR，RAS 或 BRAF 突变型) 患者的姑息治疗组三线方案。</p> <p>ASCO 2022 摘要 3561 称，在一项前瞻性、剂量发现的 I/II 期研究中，评估了瑞戈非尼联合 FOLFIRINOX 治疗 RAS 突变的转移性结直肠癌患者的安全性和有效性。其剂量递增部分已完成，剂量递增是按照 3 + 3 设计实施的，包括三个剂量水平 (DL)。在每个周期的第 4 至 10 天给予 REGO (每天 80 至 160 毫克，根据 DL)。治疗持续至 12 个周期或直至进展或出现不可接受的毒性。研究剂量发现部分的主要目标是确定最大耐受剂量 (MTD)，使用三个首个治疗周期期间 DLT 的发生率作为终点，并选择推荐的 2 期剂量 (RP2D)。全剂量 FOLFIRINOX 加全剂量瑞戈非尼 (160mg/天，第 4 至 10 天) 可以安全给药。可控制的毒性特征和在剂量递增阶段观察到的有希望的疗效 (Adenis A, Ghiringhelli F, Gauthier L, et al. Regorafenib (REGO) plus FOLFIRINOX as frontline treatment in patients (pts) with RAS-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase I/II, dose-escalation and dose-expansion study [J]. 2022)。</p>
阿法替尼+司美替尼 阿法替尼 Afatinib 吉泰瑞 GILOTRIF BIBW2992 FDA：已批准 NMPA：已批准	<p>检测结果</p> <p>KRAS p.Q61K (4.93%)</p> <p>相关证据</p> <p>ASCO 2020 摘要 3613 称，1 名 KRAS 突变的非小细胞肺癌患者接受阿法替尼+Selumetinib 治疗后出现疾病稳定，持续 221 天 (J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 3613))。</p>

司美替尼 Selumetinib 科赛优 KOSELUGO FDA：已批准 NMPA：已批准	
奥拉帕利+帕博利珠单抗 奥拉帕利 Olaparib 利普卓 LYNPARZA FDA：已批准 NMPA：已批准 帕博利珠单抗 Pembrolizumab 可瑞达 KEYTRUDA FDA：已批准 NMPA：已批准	<p>检测结果 MUTYH p.W156* (胚系杂合型突变)</p> <p>相关证据 ASCO 2023 摘要 4140 称，一项开放标签、非随机的 II 期试验，帕博利珠单抗联合奥拉帕利（POLAR）作为维持治疗，用于治疗 gBRCA1/2m 以外的基因突变无进展 4 个月（非核心 HRD，B 组）或在特殊的铂类响应无进展 6 个月（C 组）的转移性胰腺癌（mPDAC）患者。患者接受 POLAR 直至疾病进展或限制毒性。研究分析了客观缓解率（ORR）、中位无进展生存期（mPFS）、中位总生存期（mOS）、疾病控制率（DCR）、CA19-9、cfDNA 和基线 HRD 突变特征。B 组和 C 组各入组 15 例，可通过 RECIST1.1 评估。B 组包括 9 个 ATM、3 个 CHEK2、2 个 MUTYH、1 个 BLM、1 个 FANCC。研究结果表明在 B 和 C 的部分患者中观察到 POLAR 维持治疗的临床活性(Park W, O'Connor C, Chou J F, et al. Phase 2 trial of pembrolizumab and olaparib (POLAR) maintenance for patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPDAC): Two cohorts B non-core homologous recombination deficiency (HRD) and C exceptional response to platinum-therapy[J]. 2023.)。</p>
培唑帕尼 Pazopanib 维全特 VOTRIENT FDA：已批准 NMPA：已批准	<p>检测结果 TP53 p.R282W (7.90%)</p> <p>相关证据 回顾性分析显示，研究了 19 例接受 VEGFR 抑制剂培唑帕尼治疗的晚期软组织肉瘤患者，其肿瘤测序检出至少 20%的患者中携带 TP53 和 Rb1 突变。TP53 可以预测 VEGFR 剂治疗的 PFS，TP53 突变患者的 PFS 显著高于 TP53 野生患者，二者的中位 PFS 分别 208 和 136 天[P=0.036，HR=0.38 (95% CI ,0.09-0.83)]。TP53 中的突变可作为晚期肉瘤患者对 VEGFR 抑制剂响应的预测性生物标志物(PMID:26646755)。</p>
硼替佐米 Bortezomib 万珂 VELCADE FDA：已批准 NMPA：已批准	<p>检测结果 KRAS p.Q61K (4.93%)</p> <p>相关证据 一项临床试验(NCT01833143)招募了晚期 KRAS G12D 突变的肺癌患者接受硼替佐米治疗（在一个 21 天周期的第 1,4,8 和 11 天，皮下以 1.3mg/m2/剂量施用硼替佐米），直到疾病进展或出现不可接受的毒性。研究中有 16 位 KRAS G12D 突变型肺癌患者：38%患者不吸烟者，31%患者有吸烟史≤15 年，69%患者为浸润性粘液性腺癌。患者中位治疗时间为 2 个月，1 位患者出现部分响应其疾病负担率降低 66%，6 位（40%）患者疾病稳定，2 位仍在研究中（超过 5 个月）。中位无进展生存期为 1 个月（95%CI 1-6）。中位总生存期为 13 个月（95%CI 6-NA）。从诊断转移性疾病之日起中位总生存期为 39 个月（95%CI 35-NA）。总的来说，在 KRAS G12D 突变肺癌患者中，在小部分患者中硼替佐米与适度的抗肿瘤活性和持久的疾病控制相关(Litvak A M, Drilon A E, Rekhtman N, et al. Phase II trial of bortezomib in KRAS G12D mutant lung cancers[J]. 2015.)。</p>
塞利尼索+硼替佐米 塞利尼索 Selinexor	<p>检测结果 KRAS p.Q61K (4.93%)</p> <p>相关证据</p>

希维奥 XPOVIO FDA：已批准 NMPA：已批准 硼替佐米 Bortezomib 万珂 VELCADE FDA：已批准 NMPA：已批准	<p>ASCO 2021 摘要 8027 称，在随机 BOSTON III 期研究中，多发性骨髓瘤 (MM) 患者在接受 1-3 次治疗后每周接受 Selinexor、硼替佐米、地塞米松 (XVd) 或每周两次的硼替佐米和地塞米松 (Vd) 治疗。在单臂 STORM 研究中，接受五次治疗的三重难治性 MM 每周接受两次 Xd 治疗。突变通过分别来自 BOSTON 和 STORM 的 119 和 52 例患者的外显子组测序进行事后评估。如果患者在密码子 12、13 或 61 号密码子中具有 NRAS、KRAS 或 HRAS 突变，则将患者视为 RAS 突变。在 BOSTON (XVd=26, Vd=28) 和 STORM 研究中分别有 54 例 (45%) 和 17 例 (33%) 患者携带 RAS 突变，在 BOSTON 研究中，接受 XVd 治疗的 RAS 突变 MM 患者比接受 Vd 治疗的患者的 PFS 更长 (median [med] = 12.9 vs 6.7 个月, [HR] = 0.48 [95% CI 0.24-0.97], p=0.039)。对于接受 Vd 治疗的患者，与 RAS WT 型患者相比，RAS 突变患者的总生存期 (OS) 更短 (med = 16.8 个月 vs 未达到 [NR], HR = 2.87 [95% CI 1.03-7.99], p = 0.035)。PFS 没有显著差异 (med = 6.74 vs 9.82 mo, HR=1.64 [95% CI 0.88-3.07], p=0.122)。XVd 治疗的患者中，RAS 突变和 RAS WT 型患者的生存率没有显著差异 (PFS: med = 12.8 vs 12.9 mo, HR = 1.08 [95% CI 0.52-2.26], p = 0.83; OS: med = NR vs NR, HR = 0.94 [95% CI 0.36-2.45], p = 0.91)。在 STORM 研究中，RAS 突变患者比 RAS WT 型患者的 OS 更短 (med = 6.1 vs NR, HR = 2.05 [95% CI 1.22-5.19], p = 0.010)。尽管通常具有最差的结果，但 RAS 突变 MM 患者从 XVd 中获得的益处与 RAS WT MM 相似，表明 XVd 组合可以克服 RAS 突变。从机制上讲，selinexor 诱导 GSK 下调并增强对 RAS 突变 MM 细胞的杀伤。凭借可控的安全性，XVd 方案可以提供一种可行的治疗选择，以提高 RAS 突变 MM 患者的生存率 (Walker C J, Li S, Chai Y, et al. Effects of weekly selinexor, bortezomib, dexamethasone (XVd) versus standard twice weekly bortezomib and dexamethasone (Vd) on RAS-mutated previously treated multiple myeloma (MM) [J]. 2021.)。</p>
司美替尼 Selumetinib 科赛优 KOSELUGO FDA：已批准 NMPA：已批准	<p>检测结果 KRAS p.Q61K (4.93%)</p> <p>相关证据 II 期临床研究 (NCT00551070) 表明，给予 52 例复发性低级别浆液性卵巢癌或腹膜癌患者 selumetinib 治疗。34 例患者提供的组织样本可进行基因检测，对患者其中 2 例患者携带 BRAF 突变 (599)，14 例携带 KRAS 突变 (G12/13)，7 例携带其他 RAS 突变。8 例 (15%) 患者客观响应，其中 1 例患者有完全响应，7 例患者部分响应。34 例 (65%) 患者疾病稳定 (PMID:23261356)。</p> <p>II 期临床研究显示，给予 31 位携带 KRAS 2 号外显子突变且奥沙利铂联合贝伐珠单抗治疗后仍有疾病进展的结直肠癌患者，接受 selumetinib 联合伊立替康治疗，其中 3 位患者获得部分响应，16 位患者疾病稳定期 ≥4 周 (其中 3 位患者 >1 年)，对 26 位患者进行 PFS 评估，所有患者的中值 PFS 为 105 天 (约 3.5 个月)，中值 OS 为 267 天。临床研究表明，尽管在研究完成前终止，中值 RR 和 PFS 的估计显示出希望结果 (PMID:25322874)。</p> <p>一项 Ib 期临床研究 (NCT02188264)，晚期实体恶性肿瘤患者在剂量递增阶段接受口服 Selumetinib 和 CsA 的联合治疗，随后是伊立替康和奥沙利铂难治性 mCRC 的扩展队列。扩展队列评估 FZD2 生物标志物上调和 KRAS-WT 和 KRAS-MT 分层，以确定任何潜在的疗效预测因子。分别有 20 名和 19 名患者参加了剂量递增和扩展阶段。最常见的不良事件和 3/4 级毒性是皮疹、高血压和水肿。观察到 2 例患者部分响应 (PR)、18 例患者稳定响应 (SD) 和 10 例患者进展响应 (PD)。KRAS 分层未发现 KRAS-WT 和 KRAS-MT 癌症之间的响应存在任何差异。selumetinib 联合 CsA 耐受性良好，有证据表明在 mCRC 中有活性 (PMID:30042150)。</p> <p>II 期临床研究显示，84 例有治疗史的非小细胞肺癌患者随机接受司美替尼 (AZD6244) 和培美曲塞治疗，两组分别有 28 名 (70%) 和 26 名 (59%) 患者疾病进展，AZD6244 和培美曲塞组之间中位无进展生存期无统计学差异 (分别为 67 天和 90 天；风险比 1.08，双侧 80% CI = 0.75-1.54; p=0.79)，AZD6244 组 2 例患者部分响应，培美曲塞组中 1 例完全响应，1 例部分响应。</p>

	<p>研究表明 AZD6244 作为晚期非小细胞肺癌的二线或三线治疗具有临床活性，但在未经选择的非小细胞肺癌患者中，AZD6244 单一疗法比培美曲塞的标准疗法没有任何优势。根据临床前数据和最近的临床观察，AZD6244 在 NSCLC 中的进一步开发应重点关注 BRAF 或 RAS 突变阳性患者和/或基于 AZD6244 的联合方案(PMID:20802351)。</p> <p>II 期临床研究 (NCT00890825) 显示，KRAS 突变的晚期 NSCLC 患者接受 Selumetinib 联合多西他赛治疗，与多西他赛单药相比，联合治疗可显著增加患者的整体生存率(OS),无进展生存期(PFS)和客观响应率(ORR)。进一步分析显示，与携带 KRAS 其他突变的患者相比，携带 KRAS G12C 或 G12V 的患者倾向于具有更好的 OS，PFS 和 ORR。作者认为 NSCLC 中不同的 KRAS 突变可能会影响 Selumetinib/多西他赛的敏感性(PMID:26125448)。</p> <p>II 期临床研究 (NCT00553332) 显示，28 位胆道癌，39%的患者先前接受过系统的治疗，给予 Selumetinib 治疗。治疗后，12% (3/28) 的患者确认有部分响应，68% (17/28) 的患者疾病稳定，其中 56%的患者 (14/28) 延长疾病稳定 (>16 周)。中位疾病无进展生存期为 3.7 月，中位总生存时间为 9.8 月。其中两位携带有 KRAS 突变患者具有较短的疾病稳定期。表明 ERK 缺乏与较低响应具有密切的关系。该研究表明 Selumetinib 对转移的胆道癌患者具有较好的疗效且可接受毒副作用(PMID:21519026)。</p> <p>III 期临床研究 (SELECT-1, NCT01933932) 显示，510 位携带 KRAS 突变的晚期非小细胞肺癌患者入组 505 例患者随机接受治疗，251 位接受 selumetinib+多西他赛治疗，254 位接受安慰剂+多西他赛治疗。中位无进展生存期分别为 3.9 个月 (selumetinib 组) 和 2.8 个月 (安慰剂组) (HR, 0.93 [95% CI, 0.77-1.12])，中位总生存期分别为 8.7 个月 (selumetinib 组，IQR, 3.6-16.8) 和 7.9 个月 (安慰剂组，IQR, 3.8-20.1) (HR, 1.05 [95% CI, 0.85-1.3]; P=0.64)；客观响应率分别为 20.1% (selumetinib 组) 和 13.7% (安慰剂组) (优势比，1.61 [95% CI, 1.00-2.62]; P=0.05)；中值响应时间分别为 2.9 个月 (selumetinib 组，IQR, 1.7-4.8; 95% CI, 2.7-4.1) 和 4.5 个月 (安慰剂组，IQR, 2.3-7.3; 95% CI, 2.8-5.6)。临床研究表明，在之前接受 KRAS 突变型非小细胞肺癌治疗的患者中，与单独使用多西紫杉醇相比，在多西紫杉醇中添加 selumetinib 并不能提高无进展生存期(PMID:28492898)。</p>
索拉非尼 Sorafenib 多吉美 NEXAVAR FDA：已批准 NMPA：已批准	<p>检测结果</p> <p>KRAS p.Q61K (4.93%)</p> <p>相关证据</p> <p>多中心 II 期临床研究 (NCT00989469) 评估索拉非尼联合伊立替康 (NEXIRI) 作为 KRAS 突变转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的二线或晚期治疗的可行性和有效性。54 例患者接受索拉非尼联合伊立替康治疗，9 例患者接受全剂量的索拉非尼治疗，疾病控制率为 64.9%，中位无进展生存期和中位总生存期分别为 3.7 (95%CI, 3.2-4.7) 和 8.0 (95%CI, 4.8-9.7) 个月。索拉非尼联合伊立替康(NEXIRI)作为二线或后续治疗方案治疗携带 KRAS 突变的 mCRC 患者具有潜在的活性(PMID:24407191)。</p> <p>10 例经 1+线化疗后疾病进展的晚期 NSCLC 患者接受索拉非尼 (sorafenib) 治疗，每 4-6 周以 RECIST 评估患者响应，10 例 KRAS 突变分别为 4 G12V, 4 G12C, 1 G12A, 1 G13S, 3 例部分缓解 (PR)，5 例具微弱响应。中位无进展生存期 (PFS) 为 3 个月 (95% CI: 2.2-3.8 个月) (PMID:20421765)。</p> <p>III 期临床研究 (NCT00863746) 显示，非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者接受索拉非尼 (n=350) 或安慰剂联合最佳支持 (n=353) 治疗，并对患者 EGFR 和 KRAS 状态进行分析。研究结果显示，不论 KRAS 野生型或 KRAS 突变的患者，与安慰剂相比，索拉非尼治疗能够显著延长 PFS，但 OS 较为相近。研究人员认为，索拉非尼虽能显著延长患者 PFS，但作为 3/4 线治疗药物，并不能显著改善晚期复发或难治性 NSCLC 患者的 OS(PMID:26743856)。</p>
Alpelisib+Binimetinib	<p>检测结果</p> <p>KRAS p.Q61K (4.93%)</p>

Alpelisib PIQRAY FDA：已批准 NMPA：未批准 Binimetinib MEKTOVI MEK162 FDA：已批准 NMPA：未批准	相关证据 一项临床 1b 期研究表明，KRAS 突变的实体瘤患者对 Binimetinib 联合 PI3Kα 抑制剂 BYL719 (Alpelisib) 治疗具有响应，其中 4 例 KRAS 突变的卵巢癌患者中，3 例已证实部分响应(PRs)。在 1 例 NRAS 突变型黑色素瘤(确诊)和 1 例 KRAS 突变型子宫内膜癌(未确诊)中也观察到 PRs。持续 6 周的稳定疾病为 18 名患者(31%)的最佳反应。BYL719 和 Binimetinib 联合应用初步的安全性和有效性值得进一步研究，尤其是在 RAS 突变型卵巢癌患者中(Juric D, Soria J C, Sharma S, et al. A phase 1b dose-escalation study of BYL719 plus binimetinib (MEK162) in patients with selected advanced solid tumors[J]. 2014.)。
Pirtobrutinib JAYPIRCA FDA：已批准 NMPA：未批准	检测结果 TP53 p.R282W (7.90%) 相关证据 ASCO 2023 摘要 7514 称，一项研究更新了 Pirtobrutinib 在既往接受过 BTK 抑制剂 (cBTKi) 治疗的复发/难治性 (R/R) 套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者 (pts) 中的结果以及自入组开始起超过 3 年的随访结果。在一项多中心 1/2 期 BRUIN 试验 (NCT03740529) 中，接受 cBTKi 预处理的 R/R MCL 的患者接受了 Pirtobrutinib 单药治疗。在预先指定的主要疗效队列中评估疗效，该队列由 90 例患有可测量疾病、先前接受过 cBTKi 且没有已知中枢神经系统受累的患者组成。主要终点是由独立审查委员会评估的总体缓解率 (ORR)。次要终点包括反应持续时间 (DOR) 和安全性。在可用样本中，17/36 (47%) 具有 TP53 突变，25/34 (74%) 满足 Ki67≥30%。ORR 为 57% (95% CI , 46-67)，其中 19% (n=17) 完全缓解，38% (n=34) 部分缓解。中位随访时间为 13 个月，51 例有响应患者的中位 DOR 为 17.6 个月 (95% CI , 7.3-27.2)。12 个月和 18 个月的估计 DOR 率分别为 58% (95% CI , 41-72) 和 45% (95% CI , 27-61)。TP53 突变亚组 (n=17) 的 ORR 和 DOR 分别为 47.1 (23.0-72.2) 和 17.6 (1.7-NE)，而无 TP53 突变亚组 (n=19) 的 ORR 和 DOR 分别为 57.9 (33.5-79.7) 和 14.8 (1.9-NE)。中位无进展生存期为 7.4 个月 (95% CI , 5.3-13.3)。中位总生存期为 23.5 个月 (95% CI , 15.9-NE)。在接受过 cBTKi 治疗的重度预处理的 R/R MCL 患者中，Pirtobrutinib 的 ORR 继续显示出持久的疗效和良好的安全性。在具有高风险疾病特征的患者中观察到缓解，包括具有母细胞/多形性变异、Ki67 指数升高和 TP53 突变的患者(Shah N N, Jurczak W, Zinzani P L, et al. Pirtobrutinib in covalent BTK-inhibitor (cBTKi) pre-treated mantle cell lymphoma (MCL): Updated results and subgroup analysis from the phase 1/2 BRUIN study with> 3 years follow-up from start of enrollment[J]. 2023.)。
Reolysin FDA：未批准 NMPA：未批准	检测结果 KRAS p.Q61K (4.93%) 相关证据 一位 54 岁胰腺癌患者，活检显示 KRAS 基因 G12D 突变和 CDKN2A/B 缺失突变，于 2012 年三月接受 Reolysin 联合吉西他滨一线治疗，患者出现疾病稳定，而且疾病相关疼痛感显著减轻，之后 23 个月内接受 25 个周期治疗，二次活检显示肿瘤组织内促凋亡蛋白 NOXA 的出现及 caspase-3 介导的细胞凋亡激活。案例研究表明，Reolysin 和吉西他滨疗法对肿瘤具有直接的促凋亡活性(PMID:26156229)。

3.2 可能耐药相关药物解析

药物	详细解读
----	------

厄洛替尼 Erlotinib 特罗凯 TARCEVA FDA：已批准 NMPA：已批准	检测结果 KRAS p.Q61K (4.93%)
	相关证据 III 期临床研究 (AIO-PK0104,NCT00440167) 表明，比较了一线吉西他滨/厄洛替尼加二线单药卡培他滨 (对照组) 与一线卡培他滨/厄洛替尼加二线单药吉西他滨 (实验组) 分别在晚期胰腺癌患者中的疗效。根据研究，KRAS 基因 2 号外显子突变状态与 1 线治疗的客观响应及开始 2 线化疗患者的总存活期相关。该研究中，173 位晚期胰腺癌患者有 121 位携带 KRAS 12 位密码子突变(70%)，KRAS 状态与客观响应无关($p = 0.40$)，但是 KRAS 野生型患者 OS 得到改善(HR 1.68, $p = 0.005$)，在非厄洛替尼给药的 2 线化疗患者中也观察到该存活期改善的趋势 (HR 1.47) (PMID:23435671)。 II 期临床研究 (NCT00810719) 显示，对转移性胰腺癌患者进行厄洛替尼联合吉西他滨治疗，主要终点是无进展生存期 (PFS)，次级终点包括 RECIST 标准的客观响应率和安全性。发生 KRAS 突变的患者较未突变患者中位 PFS (1.8 vs. 4.6 月， $p = 0.014$) 及 OS (3.0 vs. 10.5 月， $p = 0.003$) 显著缩短。临床结果表明，在研究队列中，没有发现任何提高效率的信号，在无细胞循环 DNA 中检测 KRAS 突变是一个强大的生存预测因子(PMID:25091263)。

4.基因变异解析

4.1 体细胞变异解析

检测结果	详细解读
<i>TP53</i> p.R282W c.844C>T	基因功能 TP53 为抑癌基因，指导肿瘤蛋白 p53 (或 p53) 的合成。该蛋白可以作为肿瘤抑制因子，可以通过阻止细胞生长和增殖过快或以不受控制的方式调节细胞分裂。突变型 TP53 蛋白获得致癌特性，能够促进细胞侵袭、转移、增殖和存活(PMID:23263379)。 变异解析 TP53 基因第 8 号外显子第 282 位密码子编码的氨基酸精氨酸突变为色氨酸。该变异所在区域与 CCAR2、HIPK1、ZNF385A、AXIN1 和 E4F1 交互作用，位于无序区域和 DNA 结合域。在 COSMIC 数据库中记载 990 次，其中大肠癌 299 次，食管癌 108 次，上呼吸消化道肿瘤 78 次，胃癌 67 次，中枢神经系统肿瘤 60 次。TCGA 公共数据库显示 TP53 在胰腺癌中的变异频率为 55.31%。有文献报道，R282W 突变能够使 TP53 蛋白失去与 DNA 结合的能力 (PMID:24387333)。
<i>KRAS</i> p.Q61K c.181C>A	基因功能 KRAS 基因编码 K-ras 蛋白。KRAS 基因参与 RAS/MAPK 信号通路。在大多数胰腺肿瘤中，Kras 基因突变为致癌突变。KRAS 发生在 95%的胰腺导管腺癌 (PDAC) 中，是 PDAC 的驱动因素 (PMID:23622131, 27096871)。 变异解析 KRAS 基因第 3 号外显子第 61 位密码子编码的氨基酸谷氨酰胺突变为赖氨酸。该变异所在区域功能研究不详。在 COSMIC 数据库中记载 76 次，其中大肠癌 27 次，肺癌 12 次，前列腺癌 8 次，甲状腺癌 7 次，胰腺癌 6 次。TCGA 公共数据库显示 KRAS 在胰腺癌中的变异频率为 59.22%。在大多数情况下，RAS 基因热点区域中的功能获得性突变会影响密码子 12、13 或 61，或者更普遍地影响到密码子 59。这些突变会导致 GTP 水解受到抑制，或者通过降低 GTP 酶的活性，或者在 59 个密码子点突变的情况下，通过调节鸟嘌呤核苷酸的交换速率来实现(PMID:24222113)。

	<p>III 期临床研究 (AIO-PK0104,NCT00440167) 表明，比较了一线吉西他滨/厄洛替尼加二线单药卡培他滨 (对照组) 与一线卡培他滨/厄洛替尼加二线单药吉西他滨 (实验组) 分别在晚期胰腺癌患者中的疗效。根据研究，KRAS 基因 2 号外显子突变状态与 1 线治疗的客观响应及开始 2 线化疗患者的总存活期相关。该研究中，173 位晚期胰腺癌患者有 121 位携带 KRAS 12 位密码子突变 (70%)，KRAS 状态与客观响应无关($p = 0.40$)，但是 KRAS 野生型患者 OS 得到改善(HR 1.68, $p = 0.005$)，在非厄洛替尼给药的 2 线化疗患者中也观察到该存活期改善的趋势 (HR 1.47) (PMID:23435671)。</p>
<p>AMER1 p.V663L c.1987G>C</p>	<p>基因功能</p> <p>AMER1 基因编码的蛋白在各个组织器官中均有表达，并调节 Wnt 信号通路，这一系列化学信号影响细胞和组织的发育方式。Wnt 信号通路在细胞分裂、粘附、迁移及其它很多过程中发挥重要功能。FAM123B 蛋白可帮助以激活 Wnt 信号通路促进细胞生长，也可以抑制 Wnt 信号通路从而抑制细胞生长。当其抑制 Wnt 信号通路时，此蛋白可看做肿瘤抑制因子。除甲基化和拷贝数畸变之外的突变，通过其他机制导致的 FAM123B (AMER1) 的缺失，肿瘤表现出间充质表型，特征在于抑制经典的 Wnt 信号通路。通过大量数据分析，大概 10% 的结直肠癌患者中存在 FAM123B (AMER1) 突变。并且这些肿瘤都呈现出相似的表现型特征(PMID:26071483)。</p> <p>变异解析</p> <p>AMER1 基因第 2 号外显子第 663 位密码子编码的氨基酸缬氨酸突变为亮氨酸。该变异所在区域功能研究不详。在 COSMIC 数据库中记载 2 次，其中肺癌 2 次。TCGA 公共数据库显示 AMER1 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
<p>ZNF770 p.N543S c.1628A>G</p>	<p>基因功能</p> <p>ZNF770 基因编码锌指蛋白 770，该蛋白是真核生物基因组中含量最丰富的蛋白之一。ZNF770 蛋白所属的锌指蛋白家族功能非常多样化，包括 DNA 识别、RNA 包装、转录激活、调节细胞凋亡、蛋白质折叠和组装以及脂质结合等。有文献报道，ZNF770 基因是乳腺癌中常见的上调差异表达基因 (DEGs)。ZNF770 与 mir-3656 有显著的相互作用，mir-3656 是常见的下调 DEMs 之一。由于 ZNF770 的表达变化在发现阶段的初步分析中得到了验证，但在本研究的验证过程中没有得到验证，因此该基因的真实性及其在乳腺癌中的作用不能确定，值得一提的是，这里首次描述了这种相互作用，尽管这种基因-微小 RNA 相互作用在乳腺癌中的作用尚不清楚。然而，它似乎是即将进行的癌症研究，尤其是乳腺癌研究的潜在目标(Mehrgou A, Ebadollahi S, Jameie B, et al. Analysis of subtype-specific and common Gene/MiRNA expression profiles of four main breast cancer subtypes using bioinformatic approach; Characterization of four genes, and two MicroRNAs with possible diagnostic and prognostic values[J]. Informatics in Medicine Unlocked, 2020, 20: 100425.)。</p> <p>变异解析</p> <p>ZNF770 基因第 3 号外显子第 543 位密码子编码的氨基酸天冬酰胺突变为丝氨酸。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 ZNF770 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p>TOPBP1 p.D403G c.1208A>G</p>	<p>基因功能</p> <p>TOPBP1 基因编码与拓扑异构酶 IIβ 的 C 末端区域相互作用的结合蛋白。这种相互作用表明该蛋白质通过 DNA 链的瞬时断裂在拓扑异构酶 IIβ 的催化反应中起支持作用。许多实体瘤的进展是由多种常见途径的失调驱动的，特别是 Rb，PI (3) K / Akt 和 p53。之前的研究发现 TopBP1 是癌症中突变型 p53 (mutp53) 的致癌功能获得活性的关键介质(PMID:25400145)。</p> <p>变异解析</p> <p>TOPBP1 基因第 9 号外显子第 403 位密码子编码的氨基酸天冬氨酸突变为甘氨酸。该变异位于 BRCT 3 结构域。TCGA 公共数据库显示 TOPBP1 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
<p>BRCA2</p>	<p>基因功能</p>

<p>p.Q147R c.440A>G</p>	<p>BRCA2 基因编码肿瘤抑制蛋白，有助于防止细胞生长和分裂过快或失控。该蛋白参与修复受损的 DNA，在维持细胞遗传信息的稳定性方面起着至关重要的作用。研究人员怀疑 BRCA2 蛋白在细胞内具有额外的功能。例如，该蛋白质可能有助于调节细胞分裂，参与细胞分裂中的细胞质分裂形成两个独立的细胞。除了乳腺癌和卵巢癌，BRCA1 和 BRCA2 的基因变异也会增加胰腺癌和前列腺癌的风险，并导致这些癌症的发生发展。越来越多的证据表明，PARP 抑制剂对于 BRCA 及其他 DNA 修复基因突变的患者有一定的疗效(PMID:30876489)。</p> <p>变异解析</p> <p>BRCA2 基因第 5 号外显子第 147 位密码子编码的氨基酸谷氨酰胺突变为精氨酸。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 BRCA2 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
<p>LIFR p.E109D c.327A>C</p>	<p>基因功能</p> <p>LIFR 基因编码白血病抑制因子受体 (LIFR) 蛋白。这种受体跨越细胞膜，使其能够与细胞外的其他蛋白质 (称为配体) 结合，并在细胞内发送信号，帮助细胞对环境做出反应。白血病抑制因子受体 (LIFR) 作为癌症启动子并在各类肿瘤组织中高水平表达，且 LIFR 可能是结直肠癌的一个预后分子，LIFR 在体外和体内均可促进结直肠癌 (CRC) 肿瘤细胞的生长，转移和血管生成。LIFR 是 microRNA miR-9 下游和 Hippo 信号传导上游的乳腺癌转移抑制因子。研究显示 LIFR 通过 Hippo-YAP 途径起作用并是具有显著预后能力的转移抑制因子(PMID:29751081, 23001183)。</p> <p>变异解析</p> <p>LIFR 基因第 4 号外显子第 109 位密码子编码的氨基酸谷氨酸突变为天冬氨酸。该变异位于 III 型纤连蛋白 1 结构域。TCGA 公共数据库显示 LIFR 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p>PAX8 p.P123H c.368C>A</p>	<p>基因功能</p> <p>PAX8 基因编码转录因子的配对框(PAX)家族成员。PAX8 蛋白在胚胎发育过程中对组织器官的形成起关键作用，也是维持出生后细胞正常功能的重要蛋白。PAX8 在包括甲状腺癌、肾癌和胰腺神经内分泌肿瘤等特定类型的肿瘤中高表达。此外，PAX8 对卵巢癌的检测和鉴别诊断也有一定的价值(PMID:23425942)。</p> <p>变异解析</p> <p>PAX8 基因第 4 号外显子第 123 位密码子编码的氨基酸脯氨酸突变为组氨酸。该变异位于 RED 亚结构域和 Paired 结构域。TCGA 公共数据库显示 PAX8 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p>PAX8 p.V122G c.365T>G</p>	<p>基因功能</p> <p>PAX8 基因编码转录因子的配对框(PAX)家族成员。PAX8 蛋白在胚胎发育过程中对组织器官的形成起关键作用，也是维持出生后细胞正常功能的重要蛋白。PAX8 在包括甲状腺癌、肾癌和胰腺神经内分泌肿瘤等特定类型的肿瘤中高表达。此外，PAX8 对卵巢癌的检测和鉴别诊断也有一定的价值(PMID:23425942)。</p> <p>变异解析</p> <p>PAX8 基因第 4 号外显子第 122 位密码子编码的氨基酸缬氨酸突变为甘氨酸。该变异位于 RED 亚结构域和 Paired 结构域。TCGA 公共数据库显示 PAX8 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p>DICER1 p.K1844N c.5532G>C</p>	<p>基因功能</p> <p>DICER1 基因编码的蛋白在调节其他基因的表达方面发挥作用。DICER1 基因编码的蛋白帮助产生 miRNA 分子，miRNA 参与分解 mRNA，导致蛋白不能正常合成。DICER1 通过该机制调节基因的表达，参与包括细胞的生长、增殖、成熟、分化等生理过程。研究显示，在肺癌，皮肤癌，子宫内膜癌和卵巢癌患者中，DICER1 基因 mRNA 和蛋白低表达与较差预后有关，而在前列腺癌的转移灶，晚期宫颈癌及转移性和生存期较差的食管癌中，DICER1 基因过表达(PMID:25176334)。</p> <p>变异解析</p>

	<p>DICER1 基因第 26 号外显子第 1844 位密码子编码的氨基酸赖氨酸突变为天冬酰胺。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 DICER1 在胰腺癌中的变异频率为 1.68%。</p>
<p><i>ERBB2</i> p.F616L c.1846T>C</p>	<p>基因功能 ERBB2 基因编码受体酪氨酸激酶的表皮生长因子（EGF）受体家族的一员。激活 <i>erbb2</i> 基因后，<i>memo1-rhoa-diap1</i> 信号通路可以诱导磷酸化，从而抑制 GSK3B 在细胞膜上的作用。<i>erbb</i> 受体在许多癌症中过度表达或突变，特别是在乳腺癌、卵巢癌和非小细胞肺癌中。ERBB 受体的过度表达和过度激活与预后不良、耐药性、癌症转移和低生存率有关(PMID:28791631)。</p> <p>变异解析 ERBB2 基因第 15 号外显子第 616 位密码子编码的氨基酸苯丙氨酸突变为亮氨酸。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 ERBB2 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
<p><i>LAMA2</i> p.R619C c.1855C>T</p>	<p>基因功能 LAMA2 基因编码层粘连蛋白的蛋白质家族的某些成员的亚基，该基因编码 α-2 亚基。该蛋白通过与其他细胞外基质成分相互作用，介导胚胎发育过程中细胞附着，迁移和组织细胞进入组织。两种新基因 GABRA1 和 LAMA2 为结直肠癌的甲基化靶点。在肿瘤组织中 GABRA1 和 LAMA2 中靶 CpG 位点的异常甲基化频率很高（分别为 92.5%和 80.6%），而在匹配的肿瘤邻近正常组织中较低（GABRA1 为 33.6%，LAMA2 为 13.4%）。这些结果表明，结直肠癌中的两个新的高甲基化基因 GABRA1 和 LAMA2 在结直肠肿瘤发生中起作用，并且可能是临床中用于筛选和检测结直肠肿瘤的潜在生物标志物(PMID:22038115)。</p> <p>变异解析 LAMA2 基因第 13 号外显子第 619 位密码子编码的氨基酸精氨酸突变为半胱氨酸。该变异位于类层粘连蛋白 IV A 型 1 区域。TCGA 公共数据库显示 LAMA2 在胰腺癌中的变异频率为 1.68%。</p>
<p><i>ATR</i> p.T2528I c.7583C>T</p>	<p>基因功能 ATR 基因编码一种丝氨酸/苏氨酸激酶。它是 DNA 损伤传感器，在 DNA 应激后激活细胞周期检查点信号。ATR 编码蛋白可以磷酸化并激活参与抑制 DNA 复制和有丝分裂的几种蛋白质，并且可以促进 DNA 修复，重组和细胞凋亡。ATR 的抑制可使肿瘤细胞对放射或化学疗法敏感(PMID:23583268)。</p> <p>变异解析 ATR 基因第 45 号外显子第 2528 位密码子编码的氨基酸苏氨酸突变为异亮氨酸。该变异位于 PI3K/PI4K 催化剂结构域。TCGA 公共数据库显示 ATR 在胰腺癌中的变异频率为 2.79%。</p>
<p><i>PPP4R2</i> p.D288G c.863A>G</p>	<p>基因功能 PPP4R2 基因编码丝/苏氨酸蛋白磷酸酶 4 复合物的调节亚基。除了需要有效的 DNA 双链断裂修复外，该复合物在中心体微管的组织和剪接体 snRNPs 的加工中也起到作用。PPP4R2 抑制导致的 DDR 受损和 DNA 损伤导致 3p 微缺失是急性髓性白血病发病的一个可能机制(PMID:29221109)。</p> <p>变异解析 PPP4R2 基因第 8 号外显子第 288 位密码子编码的氨基酸天冬氨酸突变为甘氨酸。该变异位于无序区域。TCGA 公共数据库显示 PPP4R2 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p><i>GNAQ</i> p.D130N c.388G>A</p>	<p>基因功能 GNAQ 基因指导合成鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 g(Q)亚基 α(gαq)。这种复合物与其他 G 蛋白偶联受体蛋白质结合。当蛋白质复合物与受体结合时，G-αQ 蛋白与 GTP 结合并激活。激活的 GαQ 蛋白从蛋白质复合物中分离出来，激活有助于调节血管发育和功能的信号通路。G-αQ 蛋白将 GTP 转化为 gdp 分子，这种分子可以使蛋白质失活。然后，它重新连接到三聚体 G 蛋白复合物，关闭信号通路。有文献报道鸟嘌呤核苷酸结合（G 蛋白）α（GNA）亚基 GNA11（GNA*）在各种恶性肿瘤具有原致癌作用(PMID:30204251)。</p>

	<p>变异解析</p> <p>GNAQ 基因第 3 号外显子第 130 位密码子编码的氨基酸天冬氨酸突变为天冬酰胺。该变异位于 G-阿尔法区域。TCGA 公共数据库显示 GNAQ 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p><i>MUC6</i> p.T1411K c.4232C>A</p>	<p>基因功能</p> <p>MUC6 基因编码粘蛋白家族的一员。粘蛋白是由许多上皮组织产生的高分子量糖蛋白。由该基因编码的蛋白质被分泌并形成保护肠腔的不溶性粘膜屏障。MUC6 在 CRC 患者中大量表达，其与各种临床病理学参数如 T 分期，N 分期，淋巴血管侵袭，分级，肿瘤边界构型，错配修复（MMR）状态以及患者的无进展和癌症相关特异性存活相关。MUC6 的下调可能有助于胃上皮细胞的恶性转化，是胃癌生长，侵袭，转移和分化的分子基础。MUC6 下调与胃癌进展和预后不良相关（PMID:27298226, 16807756）。</p> <p>变异解析</p> <p>MUC6 基因第 31 号外显子第 1411 位密码子编码的氨基酸苏氨酸突变为赖氨酸。该变异位于无序区域。在 COSMIC 数据库中记载 3 次，其中子宫内膜癌 1 次，食管癌 1 次，胃癌 1 次。TCGA 公共数据库显示 MUC6 在胰腺癌中的变异频率为 1.68%。</p>
<p><i>SMARCA1</i> p.P775Q c.2324C>A</p>	<p>基因功能</p> <p>SMARCA1 基因编码的蛋白是 SWI / SNF 蛋白质家族的一员，并且作为 ATP 酶在不同的组织中表达。SMARCA1 基因编码的蛋白有助于转录中的染色质重塑复合物形成，也可能在癌细胞的 DNA 损伤，生长抑制和凋亡中起作用。IQGAP1，TRIM29，UBE4A 和 SMARCA1 上调可能是抑制卵巢癌细胞增殖、侵袭和转移的机制。这些基因可能为卵巢癌的治疗提供了潜在的分子靶点(Zhang Y, Gao Y, Chen H, et al. Identification of putative biological targets of KIAA1456 in relation to its inhibition of ovarian cancer cell functions based on microarray profiling[J]. INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, 2017, 10(2): 3027-3037.)。</p> <p>变异解析</p> <p>SMARCA1 基因第 18 号外显子第 775 位密码子编码的氨基酸脯氨酸突变为谷氨酰胺。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 SMARCA1 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
<p><i>ROS1</i> p.N13S c.38A>G</p>	<p>基因功能</p> <p>ROS1 基因为原癌基因，在多种肿瘤细胞系中均有高表达，属于酪氨酸激酶胰岛素受体基因的 7 个亚家族。该基因编码的蛋白是一种具有酪氨酸激酶活性的 I 型整合膜蛋白，可作为生长或分化因子受体。在 1-2%的 NSCLC 患者中发现 ROS1 重排,致癌的 ROS1 重排已成为肺癌的既定治疗靶点(PMID:28818606)。</p> <p>变异解析</p> <p>ROS1 基因第 1 号外显子第 13 位密码子编码的氨基酸天冬酰胺突变为丝氨酸。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 ROS1 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p><i>KMT2D</i> p.A963T c.2887G>A</p>	<p>基因功能</p> <p>KMT2D 基因（MLL4）指导合成赖氨酸特异性甲基转移酶 2D，该酶存在于身体的许多器官和组织中。赖氨酸特异性甲基转移酶 2D 用作组蛋白甲基转移酶。组蛋白甲基转移酶是修饰组蛋白的酶。赖氨酸特异性甲基转移酶 2D 似乎激活某些对发育很重要的基因，被认为是肿瘤抑制剂，这意味着它通常有助于防止细胞以不受控制的方式增殖。有文献报道 KMT2D 缺失会上调致癌 Ras 和 Notch 途径，同时下调神经元基因表达程序。KMT2D 增强 DNMT3A 催化的 DNA 甲基化和 SIRT1/BCL6 介导的 H4K16 去乙酰化，其分别拮抗 Ras 激活剂和 Notch 途径组分的表达。在临床上，高水平的 UTX 或 KMT2D 与乳腺癌患者的预后不良有关(PMID:29861161, 24491801)。</p> <p>变异解析</p>

	<p>KMT2D 基因第 12 号外显子第 963 位密码子编码的氨基酸丙氨酸突变为苏氨酸。该变异位于无序区域。TCGA 公共数据库显示 KMT2D 在胰腺癌中的变异频率为 3.35%。</p>
<p><i>EP300</i> p.Q2108L c.6323A>T</p>	<p>基因功能 EP300 基因指导合成 p300 蛋白。该蛋白质调节全身组织中许多基因的活性，在控制细胞生长和分裂以及促使细胞成熟并承担特定功能（分化）。p300 蛋白似乎对人出生前后的正常发育至关重要。免疫组化分析表明，EP300 在化生性乳腺癌中表达较低，这是一种罕见但具有侵袭性的疾病，预后较差(PMID:28341962)。</p> <p>变异解析 EP300 基因第 31 号外显子第 2108 位密码子编码的氨基酸谷氨酰胺突变为亮氨酸。该变异所在区域与人类 T 淋巴细胞病毒 1 型和 NCOA2 交互作用，位于无序区域。在 COSMIC 数据库中记载 2 次，其中肺癌 2 次。TCGA 公共数据库显示 EP300 在胰腺癌中的变异频率为 2.23%。</p>
<p><i>BRIP1</i> p.N196S c.587A>G</p>	<p>基因功能 BRIP1 基因编码 RecQ DEAH 解旋酶家族成员。BRIP1 与 BRCA1 的 BRCT 重复序列相互作用，结合形成的复合体在 BRCA1 正常的双链断裂修复功能中起重要作用。另外，该基因可能是遗传性肿瘤诱导突变的靶点。乳腺癌和卵巢癌易感蛋白 BRCA1 通过其 BRCT 结构域与 BRIP1, CtIP 和 Abraxas/RAP80 形成三种相互排斥的复合物，而其 RING 结构域结合到 BRCA1 相关的 RING 域 1 (BARD1) 起作用。BRIP1 基因 (BRCA1 相互作用蛋白 C-末端解旋酶 1) 中的突变增加了卵巢癌和乳腺癌的疾病风险(PMID:27399284, 31064327)。</p> <p>变异解析 BRIP1 基因第 6 号外显子第 196 位密码子编码的氨基酸天冬酰胺突变为丝氨酸。该变异位于解旋酶 ATP 结合域。在 COSMIC 数据库中记载 1 次，其中肾癌 1 次。TCGA 公共数据库显示 BRIP1 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p><i>SETD2</i> p.M761I c.2283G>A</p>	<p>基因功能 SETD2 编码一种蛋白，属于一类以 WW 结构基元为特征的亨廷顿相互作用蛋白。该蛋白是一种组蛋白甲基转移酶，在组蛋白 H3 中赖氨酸 36 位点处有特异性残基，该残基的甲基化与基因的转录有关。该蛋白还包含一个新的转录激活区域，并已发现与高磷酸化 RNA 聚合酶 II 有关。有证据表明，SETD2 与 p53 相互作用，选择性地调控其下游基因。因此，它可能参与了肿瘤发生的过程。153 个样本分析显示，恶性乳腺癌标本中 SETD2 mRNA 水平显著降低(p = 0.0345)，且随着肿瘤分期的延长而降低。与 10 年以上无乳腺癌的患者相比，发生转移、局部复发或死于乳腺癌的患者样本中 SETD2 的表达水平显著降低(p = 0.041)。因此，SETD2 可能是乳腺癌潜在的肿瘤抑制基因(PMID:19698110)。</p> <p>变异解析 SETD2 基因第 3 号外显子第 761 位密码子编码的氨基酸蛋氨酸突变为异亮氨酸。该变异所在区域功能研究不详。在 COSMIC 数据库中记载 6 次，其中宫颈癌 2 次，肝癌 2 次，乳腺癌 1 次，造血及淋巴细胞肿瘤 1 次。TCGA 公共数据库显示 SETD2 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
<p><i>ADGRA2</i> p.P395R c.1184C>G</p>	<p>基因功能 ADGRA2(也称为 TEM5/ADGRA2)是一种粘附性 GPCR 家族成员之一。该蛋白在脑血管生成和确保血脑屏障紧密方面发挥着关键作用。有研究证明 ADGRA2 是 VEGF 诱导的肿瘤血管生成所必需的。ADGRA2 在体外调节 VEGF 诱导的肿瘤血管的生成过程，包括细胞之间的相互作用，渗透性，迁移，侵袭和血管生成(PMID:24730523)。</p> <p>变异解析 ADGRA2 基因第 9 号外显子第 395 位密码子编码的氨基酸脯氨酸突变为精氨酸。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 ADGRA2 在胰腺癌中的变异频率为 2.23%。</p>
<p><i>LIG4</i></p>	<p>基因功能</p>

p.R603W c.1807A>T	<p>LIG4 基因编码 DNA 连接酶，在 ATP 依赖性反应中连接双链多脱氧核苷酸中的单链断裂。该蛋白质对于 V (D) J 重组和通过非同源末端连接 (NHEJ) 修复 DNA 双链断裂 (DSB) 是必需的。并与 X 射线修复交叉互补蛋白 4 (XRCC4) 形成复合物，并进一步与 DNA 依赖性蛋白激酶 (DNA-PK) 相互作用。XRCC4 和 DNA-PK 都是 NHEJ 所必需的。LIG4 基因的多态性可能影响 DNA 修复能力，从而改变遗传稳定性并具有致癌作用。荟萃分析研究表明 LIG4 T9I 遗传变异与白种人癌症风险降低相关，而 LIG4 D501D 突变不是癌症的危险因素(PMID:25314918)。</p> <p>变异解析</p> <p>LIG4 基因第 3 号外显子第 603 位密码子编码的氨基酸精氨酸突变为色氨酸。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 LIG4 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
AMER1 p.G149P c.445_446inv	<p>基因功能</p> <p>AMER1 基因编码的蛋白在各个组织器官中均有表达，并调节 Wnt 信号通路，这一系列化学信号影响细胞和组织的发育方式。Wnt 信号通路在细胞分裂、粘附、迁移及其它很多过程中发挥重要功能。FAM123B 蛋白可帮助以激活 Wnt 信号通路促进细胞生长，也可以抑制 Wnt 信号通路从而抑制细胞生长。当其抑制 Wnt 信号通路时，此蛋白可看做肿瘤抑制因子。除甲基化和拷贝数畸变之外的突变，通过其他机制导致的 FAM123B (AMER1) 的缺失，肿瘤表现出间充质表型，特征在于抑制经典的 Wnt 信号通路。通过大量数据分析，大概 10% 的结直肠癌患者中存在 FAM123B (AMER1) 突变。并且这些肿瘤都呈现出相似的表型特征(PMID:26071483)。</p> <p>变异解析</p> <p>AMER1 基因第 2 号外显子第 149 位密码子编码的氨基酸甘氨酸突变为脯氨酸。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 AMER1 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
FAT3 p.Q3375R c.10124A>G	<p>基因功能</p> <p>FAT3 基因编码脂肪非典型钙粘蛋白 3。在无长突神经细胞中，Fat3 决定树突数目和方向。Fat3 独立起引导无长突神经细胞细胞迁移的作用。FAT1、FAT2、FAT3 和 FAT4 是果蝇 Fat 的人同源基因，参与肿瘤抑制和细胞平面极化(PCP)。肿瘤抑制因子 (Hey1 , Fat3 , Armcx1 和 Reck) 在结直肠癌中的表达发生了突变，在腺癌中有约 14.0 倍的显著抑制(PMID:23076869, 19812696)。</p> <p>变异解析</p> <p>FAT3 基因第 15 号外显子第 3375 位密码子编码的氨基酸谷氨酰胺突变为精氨酸。该变异位于钙黏着蛋白 31 结构域。TCGA 公共数据库显示 FAT3 在胰腺癌中的变异频率为 3.35%。</p>
SNCAIP p.S15N c.44G>A	<p>基因功能</p> <p>SNCAIP 基因编码蛋白含有几个蛋白质-蛋白质相互作用结构域，包括锚蛋白样重复序列、卷曲螺旋结构域和 ATP/GTP 结合基序。该编码蛋白与神经元组织中的 α-突触核蛋白相互作用，并可能在细胞质内含物和神经变性的形成中起作用。该基因突变与帕金森病有关。有文献报道 SNCAIP 重复是一种高度特异于第 4 组成神经管细胞瘤的体细胞突变(PMID:22832581)。</p> <p>变异解析</p> <p>SNCAIP 基因第 2 号外显子第 15 位密码子编码的氨基酸丝氨酸突变为天冬酰胺。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 SNCAIP 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
NBN p.F603L c.1809C>A	<p>基因功能</p> <p>NBN 基因编码 nibrin 蛋白该蛋白质涉及几个关键的细胞功能，包括受损 DNA 的修复。Nibrin 与另外两种蛋白质相互作用，这些蛋白质由 MRE11A 和 RAD50 基因产生，作为较大蛋白质复合物的一部分。Nibrin 通过将 MRE11A 和 RAD50 蛋白质携带到细胞核中并引导它们到 DNA 损伤部位来调节这种复合物的活性。蛋白质共同工作，一起修复损伤 DNA。NBN 基因突变导致 Nijmegen 断裂综合征，这可能导致几种类型的疾病，特别是对癌症的易感性，包括乳腺癌。在</p>

	<p>NBN 基因中发生的多态性变异和缺陷性突变通过双链打破修复机制增加患乳腺癌的风险(PMID:26998278)。</p> <p>变异解析</p> <p>NBN 基因第 11 号外显子第 603 位密码子编码的氨基酸苯丙氨酸突变为亮氨酸。该变异所在区域功能研究不详。在 COSMIC 数据库中记载 1 次，其中胃癌 1 次。</p>
<p><i>GEN1</i> p.Q459P c.1376A>C</p>	<p>基因功能</p> <p>GEN1 基因编码着色性干皮病 G 核酸酶家族/Rad2 的一员。该编码蛋白通过在接合处形成双切口来解决 Holliday 结构，以产生可被连接的经刻痕的双链产物。癌症转录组数据显示，大多数癌症会遭受频繁的前叉停顿，此作用会被可能具有潜在的癌变作用的已知预防癌症蛋白，包括 HJ 去除剂 EME1 和 GEN1 以及人类 RecQ 直系同源物 BLM 和 RECQL4 降低(PMID:30962000)。</p> <p>变异解析</p> <p>GEN1 基因第 13 号外显子第 459 位密码子编码的氨基酸谷氨酰胺突变为脯氨酸。该变异位于 Chromodomain 结构域。TCGA 公共数据库显示 GEN1 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p><i>SPRED1</i> p.E373Q c.1117G>C</p>	<p>基因功能</p> <p>SPRED1 基因指导合成 Spred-1 蛋白，该蛋白有助于调节 Ras/MAPK 信号通路。Spred-1 蛋白与 Raf 蛋白（Ras/MAPK 通路的一部分）结合，从而阻断 Raf 的激活，阻止通过 Ras/MAPK 途径其余部分的信号传导。编码丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号传导负调节因子的 SPRED1 基因在 37%的肿瘤中失活。SPRED1 的敲低导致 MAPK 激活，增加细胞增殖，并导致对抑制 KIT 酪氨酸激酶活性的药物产生耐药(PMID:30385465)。</p> <p>变异解析</p> <p>SPRED1 基因第 7 号外显子第 373 位密码子编码的氨基酸谷氨酸突变为谷氨酰胺。该变异位于与 TESK1 相互作用所需区域和 SPR 结构域。在 COSMIC 数据库中记载 1 次，其中尿道肿瘤 1 次。TCGA 公共数据库显示 SPRED1 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p><i>EWSR1</i> p.R506L c.1517_1518inv</p>	<p>基因功能</p> <p>EWSR1 基因编码 EWS 蛋白，具体功能未明。EWS 蛋白有两个功能结构域：（1）转录激活结构域，促进某些基因的转录；（2）RNA 结合结构域。EWS 蛋白可能与 RNA 拼接有关。一些研究发现其 RNA 结合结构域会抑制自身转录激活结构域活性，从而调节自身活性。EWSR1 参与肉瘤转移过程。另外 EWSR1 与多种间充质病变相关，包括尤文氏肉瘤（外周神经外胚层肿瘤）、结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、透明细胞肉瘤、血管瘤样纤维组织细胞瘤、骨外黏液样软骨肉瘤以及黏液样脂肪肉瘤的一些亚型(PMID:19936782)。</p> <p>变异解析</p> <p>EWSR1 基因第 14 号外显子第 506 位密码子编码的氨基酸精氨酸突变为亮氨酸。该变异位于无序区域。TCGA 公共数据库显示 EWSR1 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p><i>CIC</i> p.G525A c.1574G>C</p>	<p>基因功能</p> <p>CIC 基因编码 capicua 转录抑制因子，是高迁移率组(HMG)- 转录抑制因子 box 超家族成员之一，该蛋白包含一个与 DNA 结合和核定位相关的保守的 HMG 结构域，以及一个保守的 C 端。转录抑制因子在中枢神经系统的发育过程中起着重要作用。与 ATXN1 和 ATXN1L 协同参与大脑发育。大多数少突胶质细胞瘤(ODG)患者中均存在 CIC 基因的突变，ODG 是一种脑部肿瘤，占到所有中枢神经系统肿瘤的 10%，这些突变被认为是 ODG 的关键致癌事件。CIC 是受 MAPK 信号通路调节的基因的转录抑制子，CIC 功能缺失导致这些基因组蛋白乙酰化水平和转录水平增加，最终促进有丝分裂非依赖性肿瘤生长(PMID:29844126)。</p> <p>变异解析</p> <p>CIC 基因第 10 号外显子第 525 位密码子编码的氨基酸甘氨酸突变为丙氨酸。该变异位于无序区域。TCGA 公共数据库显示 CIC 在胰腺癌中的变异频率为 1.68%。</p>

<i>SPRED1</i> p.C371S c.1112G>C	<p>基因功能</p> <p>SPRED1 基因指导合成 Spred-1 蛋白，该蛋白有助于调节 Ras/MAPK 信号通路。Spred-1 蛋白与 Raf 蛋白（Ras/MAPK 通路的一部分）结合，从而阻断 Raf 的激活，阻止通过 Ras/MAPK 途径其余部分的信号传导。编码丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号传导负调节因子的 SPRED1 基因在 37% 的肿瘤中失活。SPRED1 的敲低导致 MAPK 激活，增加细胞增殖，并导致对抑制 KIT 酪氨酸激酶活性的药物产生耐药(PMID:30385465)。</p> <p>变异解析</p> <p>SPRED1 基因第 7 号外显子第 371 位密码子编码的氨基酸半胱氨酸突变为丝氨酸。该变异位于与 TESK1 相互作用所需区域和 SPR 结构域。TCGA 公共数据库显示 SPRED1 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<i>ERCC5</i> p.L736F c.2208G>C	<p>基因功能</p> <p>ERCC5 基因编码单链特异性 DNA 内切酶。紫外线损伤后，该编码蛋白在 DNA 切除修复中产生 3'切口，该蛋白也在其他细胞过程中发挥作用，包括 RNA 聚合酶 II 转录和转录偶联 DNA 修复。ERCC5 在 DNA 损伤修复中起重要作用。ERCC5 基因突变将导致 DNA 修复缺陷和基因组不稳定性。其功能性单核苷酸多态性（SNP）可能改变 DNA 修复能力并影响癌症易感性(PMID:25644244)。</p> <p>变异解析</p> <p>ERCC5 基因第 10 号外显子第 736 位密码子编码的氨基酸亮氨酸突变为苯丙氨酸。该变异位于间隔区域。</p>
<i>SETD2</i> p.K2115R c.6344A>G	<p>基因功能</p> <p>SETD2 编码一种蛋白，属于一类以 WW 结构基元为特征的亨廷顿相互作用蛋白。该蛋白是一种组蛋白甲基转移酶，在组蛋白 H3 中赖氨酸 36 位点处有特异性残基，该残基的甲基化与基因的转录有关。该蛋白还包含一个新的转录激活区域，并已发现与高磷酸化 RNA 聚合酶 II 有关。有证据表明，SETD2 与 p53 相互作用，选择性地调控其下游基因。因此，它可能参与了肿瘤发生的过程。153 个样本分析显示，恶性乳腺癌标本中 SETD2 mRNA 水平显著降低(p = 0.0345)，且随着肿瘤分期的延长而降低。与 10 年以上无乳腺癌的患者相比，发生转移、局部复发或死于乳腺癌的患者样本中 SETD2 的表达水平显著降低(p = 0.041)。因此，SETD2 可能是乳腺癌潜在的肿瘤抑制基因(PMID:19698110)。</p> <p>变异解析</p> <p>SETD2 基因第 15 号外显子第 2115 位密码子编码的氨基酸赖氨酸突变为精氨酸。该变异位于无序区域。TCGA 公共数据库显示 SETD2 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
<i>EPHA3</i> p.G57V c.170G>T	<p>基因功能</p> <p>EPHA3 基因属于蛋白质-酪氨酸激酶家族的肝配蛋白受体亚家族，该基因编码结合肝配蛋白-A 配体的蛋白质。EPH 和 EPH 相关受体介导发育过程，特别是在神经系统中。EPH 亚家族中的受体通常含有一个激酶结构域和富含 Cys 的结构域和 2 个纤连蛋白 III 型重复的细胞外区域。EphA3 高表达与肿瘤大小，分级，转移，静脉侵袭和 AJCC TNM 分期相关（P<0.05），EphA3 高表达的患者存活时间缩短的风险显著增加（P<0.05）。在体外，EphA3 表达的下调通过 VEGF 的调节降低肝细胞癌（HCC）细胞的侵袭能力。EphA3 可代表患者预后的标记物以及 HCC 治疗的分子靶标(PMID:23970317)。</p> <p>变异解析</p> <p>EPHA3 基因第 3 号外显子第 57 位密码子编码的氨基酸甘氨酸突变为缬氨酸。该变异位于 Eph LBD 结构域。</p>
<i>MED12</i>	<p>基因功能</p>

<p>p.I320V c.958A>G</p>	<p>MED12 基因编码介体复合物亚基 12 蛋白。介体复合物将转录因子与 RNA 聚合酶 II 物理连接，一旦连接了转录因子，该酶就会启动基因转录。MED12 是癌症中 MEDIATOR 转录复合物的组分，是对 ALK 和 EGFR 抑制剂响应的决定因素。其耐药机制为 MED12 抑制导致 TGF-βR 信号传导的激活。TGF-β 信号传导引起 MEK/ERK 激活，因此 MED12 抑制也导致其他癌症中 MEK 和 BRAF 抑制剂耐药。MED12 缺失诱导 EMT 样（上皮-间质转化）表型，这种表型与结肠癌患者对化疗耐药和肺癌患者对吉非替尼耐药相关(PMID:23178117)。</p> <p>变异解析</p> <p>MED12 基因第 7 号外显子第 320 位密码子编码的氨基酸异亮氨酸突变为缬氨酸。该变异所在区域功能研究不详。TCGA 公共数据库显示 MED12 在胰腺癌中的变异频率为 0.56%。</p>
<p>CREBBP p.Q2199L c.6596A>T</p>	<p>基因功能</p> <p>CREBBP 是一个抑癌基因，指导 CREB 结合蛋白的合成，在体内普遍表达，参与多个不同转录因子的转录共激活。CREBBP 蛋白在控制细胞生长、分裂及促进细胞成熟和分化方面以及对婴儿出生前后的正常发育至关重要。CREBBP 突变在成神经管细胞瘤的 Sonic Hedgehog 亚型（SHH MB）中特别常见，也可在其他癌症类型中检测到，例如小细胞肺癌（SCLC），淋巴瘤和白血病(PMID:31068675)。</p> <p>变异解析</p> <p>CREBBP 基因第 31 号外显子第 2199 位密码子编码的氨基酸谷氨酰胺突变为亮氨酸。该变异位于无序区域。在 COSMIC 数据库中记载 3 次，其中大肠癌 2 次，胃癌 1 次。TCGA 公共数据库显示 CREBBP 在胰腺癌中的变异频率为 1.68%。</p>
<p>ARID1B p.L183H c.548T>A</p>	<p>基因功能</p> <p>ARID1B 基因为肿瘤抑制因子，编码 AT-rich 互动结构域蛋白 1b，该蛋白可形成多个不同的 SWI/SNF 蛋白复合物的一个亚基。作为肿瘤抑制因子，ARID1B 可阻止细胞生长和过快或无限分裂。ARID1B 还能够与 DNA 结合，将 SWI/SNF 复合物定位到需要重建的染色质上。ARID1B 与 ARID1A 的氨基酸序列具有约 60%的相似性，ARID1B 的突变在引起 Coffin-Siris 综合征中起重要作用。该综合征显示发育缺陷和智力残疾。更重要的是，最近的研究已经通过人类癌症（如结肠直肠癌，胰腺癌和乳腺癌）以及神经母细胞瘤的全基因组或全外显子组研究确定了 ARID1B 的突变等位基因(PMID:29151933)。</p> <p>变异解析</p> <p>ARID1B 基因第 1 号外显子第 183 位密码子编码的氨基酸亮氨酸突变为组氨酸。该变异位于无序区域。在 COSMIC 数据库中记载 6 次，其中肺癌 3 次，肾癌 1 次，肝癌 1 次，皮肤癌 1 次。TCGA 公共数据库显示 ARID1B 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
<p>MDC1 p.A1500T c.4498G>A</p>	<p>基因功能</p> <p>MDC1 基因编码蛋白含有 N 末端叉头域，两个 BRCA1 C-末端（BRCT）基序和具有 13 个重复（约 41 个氨基酸）序列的中心结构域。该编码蛋白激活 S 期内和 G2/M 期细胞周期检查点来应答 DNA 损伤。该核蛋白通过其 BRCT 基序与 DNA 双链断裂位点附近的磷酸化组蛋白 H2AX 相互作用，促进 ATM 激酶的积累和减数分裂重组 11 蛋白复合物对 DNA 损伤灶的作用。有文献报道，低分化胃癌细胞系 MKN28 中 DNA 损伤检查点蛋白 1-反义 RNA（MDC1-AS）的过表达显著抑制细胞增殖和转移，而 MDC1-AS 在分化良好的 MKN45 胃癌细胞中则显著下调增加细胞增殖和转移。MDC1 的敲低能够降低 MDC1-AS 对 MKN28 细胞增殖和转移的抑制作用(PMID:29375682)。</p> <p>变异解析</p> <p>MDC1 基因第 10 号外显子第 1500 位密码子编码的氨基酸丙氨酸突变为苏氨酸。该变异位于无序区域，所在区域与 PRKDC 复合体交互作用。在 COSMIC 数据库中记载 3 次，其中乳腺癌 2 次，子宫内膜癌 1 次。</p>

<i>ARID1B</i> p.A173H c.517_518delinsCA	<p>基因功能</p> <p>ARID1B 基因为肿瘤抑制因子，编码 AT-rich 互动结构域蛋白 1b，该蛋白可形成多个不同的 SWI/SNF 蛋白复合物的一个亚基。作为肿瘤抑制因子，ARID1B 可阻止细胞生长和过快或无限分裂。ARID1B 还能够与 DNA 结合，将 SWI/SNF 复合物定位到需要重建的染色质上。ARID1B 与 ARID1A 的氨基酸序列具有约 60% 的相似性，ARID1B 的突变在引起 Coffin-Siris 综合征中起重要作用。该综合征显示发育缺陷和智力残疾。更重要的是，最近的研究已经通过人类癌症（如结肠直肠癌，胰腺癌和乳腺癌）以及神经母细胞瘤的全基因组或全外显子组研究确定了 ARID1B 的突变等位基因(PMID:29151933)。</p> <p>变异解析</p> <p>ARID1B 基因第 1 号外显子第 173 位密码子编码的氨基酸丙氨酸突变为组氨酸。该变异位于无序区域。TCGA 公共数据库显示 ARID1B 在胰腺癌中的变异频率为 1.12%。</p>
<i>LAMA2</i> p.P1541S c.4621_4622delinsA G	<p>基因功能</p> <p>LAMA2 基因编码层粘连蛋白的蛋白质家族的某些成员的亚基，该基因编码 α-2 亚基。该蛋白通过与其他细胞外基质成分相互作用，介导胚胎发育过程中细胞附着，迁移和组织细胞进入组织。两种新基因 GABRA1 和 LAMA2 为结肠直肠癌的甲基化靶点。在肿瘤组织中 GABRA1 和 LAMA2 中靶 CpG 位点的异常甲基化频率很高（分别为 92.5%和 80.6%），而在匹配的肿瘤邻近正常组织中较低（GABRA1 为 33.6%，LAMA2 为 13.4%）。这些结果表明，结肠直肠癌中的两个新的高甲基化基因 GABRA1 和 LAMA2 在结肠直肠癌发生中起作用，并且可能是临床中用于筛选和检测结肠直肠癌的潜在生物标志物(PMID:22038115)。</p> <p>变异解析</p> <p>LAMA2 基因第 32 号外显子第 1541 位密码子编码的氨基酸脯氨酸突变为丝氨酸。该变异位于类层粘连蛋白 EGF 17 区域。TCGA 公共数据库显示 LAMA2 在胰腺癌中的变异频率为 1.68%。</p>

4.2 胚系变异解析

检测结果	详细解读
<i>MUTYH</i> p.W156* c.467G>A	<p>基因功能</p> <p>MUTYH 基因编码 MYH 糖基化酶。MYH 糖基酶参与 DNA 的修复。这种酶纠正细胞分裂时 DNA 复制时发生的特定错误。这种类型的修复称为基础切除修复。MutYH 突变携带者虽不常见，但可能会增加北非犹太人患乳腺癌的风险(PMID:21952991)。</p> <p>变异解析</p> <p>该样本检出 c.467G>A;p.W156*的 germline 无义突变，此突变为已知致病变异。</p> <p>该患者检测到 MUTYH 基因第 6 号外显子 156 位氨基酸无义突变,第 156 号密码子无义突变导致蛋白编码提前终止，编码蛋白的截短可能会对蛋白的正常功能产生影响。已发现该位点临床意义相关的文献报道(PMID:25151137)，其在千人基因组数据库中的频率为 0。综合分析，该突变是一个已知致病变异。</p> <p>风险建议</p> <p>本次检测检出有害突变，与遗传性结肠癌、遗传性乳腺癌、遗传性子宫内膜癌（女性）、遗传性卵巢癌（女性）、遗传性前列腺癌、遗传性胃癌、遗传性尿路上皮癌发生风险相关，建议受检者联系专科医生或遗传咨询师，制定个性化的风险管理方案。此外，建议受检者的亲属进行相关位点的验证，以便了解其相应肿瘤的发生风险。</p>

5.临床试验参考

试验编号	治疗方案	生物标志物	研究内容	试验阶段	试验地点	招募状态
CTR20232444	JAB-21822	KRAS p.Q61K	评价 JAB-21822 单药治疗 KRAS p.G12C 突变的局部晚期或转移性胰腺癌患者的疗效和安全性的单臂、多中心、开放性 2 期研究	Phase 2	中国	招募中
NCT05288205	JAB-21822+JAB-3312	KRAS p.Q61K	一项评估 JAB-21822 联合 JAB-3312 治疗含有 KRAS p.G12C 突变的晚期实体瘤患者的的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的 1/2a 期临床研究	Phase 1/2	中国	招募中
NCT05367778	HS-10370	KRAS p.Q61K	HS-10370 在晚期实体瘤患者中的 1/2 期研究	Phase 1/2	湖北,中国	招募中
ChiCTR2200059986	JMKX001899	KRAS p.Q61K	一项评价 JMKX001899 片在 KRAS G12C 突变的晚期或转移性实体瘤患者（Ia 期）和非小细胞肺癌患者（Ib、II 期）中的安全性、耐受性、药代动力学及抗肿瘤活性的开放、多中心的 I/II 期临床研究	Phase 1/2	中国	尚未招募
NCT04418661	SAR442720+帕博利珠单抗	KRAS p.Q61K	SAR442720 联合其他药物治疗晚期恶性肿瘤的安全性和有效性研究	Phase 1/2	多个国家	招募中
EUCTR2021-003028-34-HU	JAB-21822	KRAS p.Q61K	JAB-21822 单药治疗和联合治疗携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤成人患者的研究	Phase 2	多个国家	未知
NCT04330664	TNO155; MRTX849	KRAS p.Q61K	MRTX849 联合 TNO155 在患有 KRAS G12C 突变的癌症患者中的 1/2 期研究	Phase 1/2	美国	启动，尚未招募
NCT05358249	JDQ-443+曲美替尼	KRAS p.Q61K	JDQ443 联合治疗携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者的平台研究（KontRASt-03）	Phase 1/2	多个国家	招募中

NCT05360264	Decitabine	KRAS p.Q61K	一项概念验证、生物标志物驱动的 II 期临床试验，以探索 Decitabine 对晚期、难治性、KRAS 依赖性胰腺导管腺癌（PDAC）的活性：ORIENTATE 试验	Phase 2	意大利	招募中
NCT05327010	ZEN-3694+Talazoparib	KRAS p.Q61K	ComBET 试验在晚期实体瘤患者中测试抗癌药物 ZEN003694（ZEN-3694）和 Talazoparib 的组合	Phase 2	美国	招募中
NCT05726864	ELI-0027P	KRAS p.Q61K	ELI-002 7P 在 KRAS/NRAS 突变实体瘤受试者中的研究	Phase 1/2	美国	招募中
NCT05737706	MRTX1133	KRAS p.Q61K	MRTX1133 在携带 KRAS G12D 突变的晚期实体瘤患者中的研究	Phase 1/2	美国	招募中
NCT04214418	阿替利珠单抗 + Cobimetinib	KRAS p.Q61K	MEK 抑制剂、Cobimetinib、免疫检查点阻断、Atezolizumab 和自噬抑制剂羟基氯喹联合治疗 KRAS 突变的晚期恶性肿瘤的研究	Phase 1/2	美国	招募中
NCT04666740	奥拉帕利+帕博利珠单抗	MUTYH p.W156*	帕博利珠单抗和奥拉帕利对转移性胰腺导管腺癌和同源重组缺陷或对铂类治疗有特殊治疗反应的患者的研究	Phase 2	美国	招募中
NCT02079740	曲美替尼 + Navitoclax	KRAS p.Q61K	曲美替尼和 Navitoclax 治疗晚期或转移性实体瘤患者	Phase 1/2	美国	招募中
NCT05993455	Sotorasib+Panitumumab	KRAS p.Q61K	一项 2 期篮子试验，其中携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者接受 Sotorasib 和 Panitumumab 联合治疗	Phase 2	韩国	进行中，尚未招募
NCT05638295	Sotorasib+Panitumumab; Sotorasib	KRAS p.Q61K	测试使用 AMG 510（Sotorasib）和 Panitumumab 作为 KRAS G12C 突变实体瘤癌症的靶向治疗	Phase 2	美国	尚未招募

			(ComboMATCH 治疗试验)			
NCT02450656	阿法替尼+司美替尼	KRAS p.Q61K	Afatinib 和 Selumetinib 在晚期 KRAS 突变和 PIK3CA 野生型非小细胞肺癌中研究	Phase 1/2	荷兰	未知
NCT05578092	MRTX-0902; MRTX0902+Ad agrasib	KRAS p.Q61K	MRTX0902 在 KRAS MAPK 通路突变的实体瘤中的 1/2 期研究	Phase 1/2	美国	招募中
NCT03785249	阿法替尼 +MRTX849; 西妥昔单抗 +MRTX849; 帕博利珠单抗 +MRTX849	KRAS p.Q61K	MRTX849 在携带 KRAS G12C 突变的癌症患者中的 1/2 期研究 (KRYSTAL-1)	Phase 1/2	美国	招募中
NCT04348045	奥拉帕利; 度伐利尤单抗+司美替尼	KRAS p.Q61K	根据转移性胰腺癌患者的个性化 BRCAness 和 KRAS 身体状况评估奥拉帕利或 Selumetinib 联合度伐利尤单抗维持治疗的 II 期研究	Phase 2	法国	招募中
NCT03600883	Sotorasib	KRAS p.Q61K	1/2 期研究评估 AMG 510 在具有特定 KRAS 突变的实体瘤患者中的安全性, 耐受性, PK 和功效	Phase 1/2	多个国家	招募中
NCT05585320	IMM-1-104	KRAS p.Q61K	IMM-1-104 在患有既往治疗过的 RAS 突变、晚期或转移性实体瘤参与者中进行的 1/2a 期研究	Phase 1/2	美国	招募中
NCT05554367	哌柏西利 +Binimetinib	KRAS p.Q61K	哌柏西利+Binimetinib 在 RAS 突变癌症中的应用, 一项 ComboMATCH 治疗试验	Phase 2	美国	尚未招募

说明：

- 1) 临床试验参考仅展示试验阶段包含或大于 Phase II/Phase 2 以上的临床试验。
- 2) 由于国内外药物临床试验发展迅速，不能保证匹配出的临床试验涵盖国内外实时正在进行的所有临床试验，不能保证报告展示的招募状态与当下招募状态一致；此外，每个临床试验的设计、适应症、入组条件和排除标准各有不同。临床试验具体情况已官网披露的信息为准，表格信息仅供参考。
- 3) 临床药物试验网站：国外 FDA 登记的正在招募阶段的临床试验，网址 www.clinicaltrials.gov；国内临床试验，请登录 <http://www.chinadrugtrials.org.cn/>。查询方法：输入合适的关键词，如癌症名称、药物名称，突变基因位点等。

6.附录

6.1 检测基因列表

单核苷酸变异 (SNV)、短片段插入或缺失变异 (InDel) 检测基因列表 (689 个基因)

ABCB1	CCND2	DSCAM	FGF3	HNF1A	MAP3K13	NHEJ1	POU5F1	RYBP	TAP2
ABCG2	CCND3	DUSP4	FGF4	HOXB13	MAP3K14	NKX2-1	PPARG	RYR2	TBL1XR1
ABL1	CCNE1	DUT	FGF6	HRAS	MAP4K3	NKX3-1	PPM1D	RYR3	TBX3
ABRAXAS1	CD74	DYNC2H1	FGF10	HSD3B1	MAPK1	NLRP1	PPP2R1A	SCG5	TCF3
ACSL3	CD79B	E2F3	FGF12	HSD17B4	MAPK3	NOTCH1	PPP2R2A	SDC4	TCF4
ACVR1	CD274	EDC4	FGF14	HSP90AA1	MAPKAP1	NOTCH2	PPP4R2	SDHA	TCF7L2
ACVR2A	CD276	EGFR	FGF19	HSPA4	MAX	NOTCH3	PPP6C	SDHAF2	TEK
ACYP2	CDC27	EIF1AX	FGFR1	ICOSLG	MB21D2	NOTCH4	PRDM1	SDHB	TERT
ADGRA2	CDC42	EIF4A2	FGFR2	ID3	MC1R	NPM1	PRDM14	SDHC	TET1
AFF4	CDC73	ELAC2	FGFR3	IDH1	MCL1	NQO1	PREX2	SDHD	TET2
AJUBA	CDH1	ELF3	FGFR4	IDH2	MDC1	NR4A3	PRKAR1A	SEMA3C	TFE3
AKT1	CDH9	ELOC	FH	IFNGR1	MDH2	NRAS	PRKCI	SESN1	TGFBR1
AKT2	CDK4	EME1	FLCN	IGF1	MDM2	NSD1	PRKD1	SESN2	TGFBR2
AKT3	CDK6	EME2	FLI1	IGF1R	MDM4	NSD2	PRKDC	SESN3	TIPARP
ALK	CDK8	EML4	FLNA	IGF2	MECOM	NSD3	PRKN	SETD2	TMEM127
AMER1	CDK12	EMSY	FLT1	IGF2R	MED12	NT5C2	PRPF40B	SF3B1	TMPRSS2
APC	CDKN1A	EP300	FLT3	IKBKE	MEF2B	NTHL1	PRSS1	SGK1	TNFAIP3
APOB	CDKN1B	EPCAM	FLT4	IKZF1	MEN1	NTRK1	PTCH1	SH2B3	TNFRSF14
AR	CDKN1C	EPHA2	FOXA1	IL7R	MERTK	NTRK2	PTCH2	SH2D1A	TNFSF11
ARAF	CDKN2A	EPHA3	FOXL2	IL10	MET	NTRK3	PTEN	SHOC2	TOP1
ARID1A	CDKN2B	EPHA4	FOXO1	INHA	MGA	NUDT18	PTGIS	SHPRH	TOP3A
ARID1B	CDKN2C	EPHB1	FOXP1	INHBA	MGMT	NUF2	PTP4A1	SHQ1	TOPBP1
ARID2	CDRT4	EPPK1	FRAS1	INPP4A	MITF	NUTM1	PTPN11	SIPA1	TP53
ASXL1	CDX2	ERBB2	FUBP1	INPP4B	MKNK1	NYAP2	PTPRD	SLC7A8	TP53BP1
ATAD2	CEBPA	ERBB3	FYN	INSR	MLH1	PAK1	PTPRO	SLC28A3	TP63
ATF1	CETN2	ERBB4	G6PC	IRF2	MLH3	PAK5	PTPRS	SLC34A2	TPM3
ATM	CFTR	ERCC1	GAB2	IRF4	MMS19	PALB2	PTPRT	SLC45A3	TRAF2
ATR	CHD1	ERCC2	GABRA6	IRS2	MPL	PARP1	QKI	SLCO1B1	TRAF7
ATRX	CHEK1	ERCC3	GALNT12	JAK1	MRE11	PARP2	RAB35	SLX1A	TRRAP
AURKA	CHEK2	ERCC4	GATA1	JAK2	MS4A1	PARP3	RAC1	SLX4	TSC1
AURKB	CIC	ERCC5	GATA2	JAK3	MSH2	PARP4	RAC2	SMAD2	TSC2
AXIN1	CLK2	ERCC6	GATA3	JMJD1C	MSH3	PAX5	RAD21	SMAD3	TSHR
AXIN2	COL11A1	ERF	GATA4	JUN	MSH4	PAX8	RAD50	SMAD4	TUBB3
AXL	COL22A1	ERG	GATA6	KDM5C	MSH5	PBRM1	RAD51	SMARCA1	TYMS
B2M	COP1	ERRFI1	GEN1	KDM6A	MSH6	PBX1	RAD51B	SMARCA4	U2AF1
BABAM2	CREB1	ESR1	GGH	KDR	MSI1	PCDH9	RAD51C	SMARCB1	UGT1A1
BACH1	CREBBP	ETV1	GID4	KEAP1	MSI2	PDCD1	RAD51D	SMARCD1	UMPS
BAP1	CRKL	ETV4	GLI1	KIAA1549	MST1	PDCD1LG2	RAD52	SMO	UNC5D
BARD1	CSDE1	ETV5	GNA11	KIF1B	MST1R	PDGFRA	RAD54B	SMYD3	UPF1

BCL2	CSF1R	ETV6	GNAQ	KIF5B	MTAP	PDGFRB	RAD54L	SNCAIP	USP6
BCL2A1	CSMD3	EWSR1	GNAS	KIT	MTDH	PDK1	RAF1	SOCS1	VEGFA
BCL2L1	CTCF	EXO1	GPS2	KLF6	MTHFR	PGR	RARA	SOD2	VHL
BCL6	CTLA4	EXOC2	GRB7	KLHL6	MTOR	PHF6	RASA1	SOS1	VTCN1
BCOR	CTNNA1	EXT1	GREM1	KLLN	MTRR	PHOX2B	RB1	SOX2	WEE1
BCR	CTNNB1	EXT2	GRIN2A	KMT2A	MUC6	PIK3CA	RBBP8	SOX4	WRN
BIRC2	CTNND2	EZH1	GRM3	KMT2B	MUC16	PIK3CB	RBM10	SOX9	WT1
BIRC3	CUL3	EZH2	GSK3B	KMT2C	MUS81	PIK3CG	RECQL	SOX10	WWTR1
BLM	CUL4A	EZR	GSTP1	KMT2D	MUTYH	PIK3R1	RECQL4	SOX17	XIAP
BMPR1A	CUL4B	FAM135B	H1-2	KMT5A	MYB	PIK3R2	REEP5	SPEN	XPA
BRAF	CXCR4	FAN1	H2AX	KNSTRN	MYC	PIK3R3	REL	SPINK1	XPC
BRCA1	CYLD	FANCA	H2BC5	KRAS	MYCL	PIM1	RET	SPOP	XPO1
BRCA2	CYP2C8	FANCB	H3-3A	LAMA2	MYCN	PLAG1	RFC4	SPOPL	XRCC1
BRCC3	CYP2D6	FANCC	H3-3B	LATS1	MYD88	PLCG2	RHEB	SPRED1	XRCC2
BRD4	CYP11B1	FANCD2	H3-4	LATS2	MYOD1	PLK1	RHOA	SRC	XRCC3
BRF1	CYP17A1	FANCE	H3C1	LHCGR	MYSM1	PLK2	RICTOR	SRSF2	YAP1
BRIP1	CYP19A1	FANCF	H3C2	LIFR	NABP2	PLXNA1	RIT1	STAG1	YES1
BTK	DAXX	FANCG	H3C3	LIG4	NBN	PMAIP1	RNF43	STAG2	YWHAZ
C8orf34	DCUN1D1	FANCI	H3C4	LRP1B	NCOA2	PMS1	ROS1	STAT3	ZBTB16
CARD11	DDB2	FANCL	H3C6	LRRK1	NCOA3	PMS2	RPS6KA3	STAT5A	ZFHX3
CARM1	DDR1	FANCM	H3C7	LRRK2	NCOA4	PNPLA3	RPS6KA4	STAT5B	ZFHX4
CASP8	DDR2	FAT1	H3C8	LTK	NCOR1	PNRC1	RPS6KB2	STK11	ZMYM3
CASR	DICER1	FAT2	H3C10	LYN	NCOR2	POLD1	RRAGC	STK19	ZNF2
CBL	DIS3	FAT3	H3C11	LZTR1	NEGR1	POLE	RRAS	STK40	ZNF217
CBLB	DMC1	FAT4	H3C13	MALT1	NEIL2	POLG	RRAS2	SUFU	ZNF703
CBR3	DNMT3A	FBXW7	H3C14	MAP2K1	NF1	POLH	RSPO2	SUZ12	ZNF770
CBX4	DNTT	FCGR2B	HDAC1	MAP2K2	NF2	POLM	RTKL	SYK	ZNRF3
CCDC6	DOCK2	FCGR3A	HGF	MAP2K4	NFE2L2	POLN	RUFY4	TAF1L	ZRSR2
CCNA2	DOT1L	FGD4	HLA-A	MAP3K1	NFKB1	POLQ	RUNX1	TAF15	NRG1
CCND1	DPYD	FGF2	HLA-B	MAP3K4	NFKBIA	POT1	RXRA	TAP1	

拷贝数变异 (CNV) 检测基因列表 (290 个基因)

ABCB1	ABL1	ACVR2A	ADGRA2	AJUBA	AKT1	AKT2	ALK	APC	AR
ARAF	ATAD2	ATF1	ATM	ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1	AXIN2
AXL	B2M	BCL2	BCL2A1	BCL2L1	BCL6	BCOR	BCR	BIRC2	BIRC3
BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	CARD11	CBL	CBLB	CCND1	CCND2	CCND3
CCNE1	CD274	CD79B	CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1B	CDKN2A
CDKN2B	CDKN2C	CDX2	CHD1	CHEK1	CREBBP	CRKL	CSF1R	CSMD3	CTNNB1
CTNND2	CUL4A	CYP11B1	DAXX	DDR1	DDR2	DIS3	DNMT3A	DOT1L	EGFR
EIF4A2	ELAC2	ELF3	EMSY	EPHA2	EPHA3	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC2
ERF	ERG	ESR1	ETV1	ETV5	ETV6	EWSR1	EXT1	EZH2	FANCA
FANCD2	FANCL	FBXW7	FCGR2B	FCGR3A	FGF10	FGF12	FGF14	FGF19	FGF3
FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FLT1	FLT3	FLT4	FUBP1
GAB2	GATA1	GATA2	GATA3	GATA4	GNA11	GNAQ	GNAS	GRB7	H3-3A
H3-3B	HDAC1	HGF	HRAS	HSP90AA1	IDH1	IGF1	IGF1R	IKBKE	IL7R

姓名：庄贤文

样本编号：23B06606453R

INHBA	INPP4B	IRF4	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3	JUN	KDM5C	KDM6A
KDR	KIT	KLF6	KLHL6	KMT2B	KMT2D	KRAS	LIFR	LIG4	LRP1B
LRRK2	LYN	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K13	MAPK1	MB21D2	MCL1	MDM2
MDM4	MECOM	MED12	MET	MITF	MLH1	MLH3	MPL	MRE11	MSH2
MSH3	MSH6	MTOR	MUC16	MYB	MYC	MYCL	MYCN	MYD88	NBN
NCOA2	NCOR1	NF1	NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3
NOTCH4	NPM1	NRAS	NRG1	NSD1	NSD3	NTRK1	NTRK2	NTRK3	PAK1
PALB2	PARP1	PARP2	PARP4	PAX5	PBRM1	PDGFRA	PDGFRB	PHF6	PIK3CA
PIK3CB	PIK3CG	PIK3R1	PIM1	PLAG1	PMS2	POLD1	POLE	POLN	PPARG
PPM1D	PRDM1	PRKAR1A	PRKN	PTEN	PTPRD	RAC2	RAD21	RAD51	RAD51C
RAD52	RAF1	RARA	RB1	RECQL4	REL	RET	RHOA	RICTOR	RNF43
ROS1	RPS6KB2	RTEL1	RUNX1	RXRA	SDHC	SMAD2	SMAD4	SMARCA1	SMO
SOX10	Sox17	SOX2	SOX4	SOX9	SPOP	SRC	SRSF2	STAG2	STAT3
STK11	SUZ12	TBL1XR1	TBX3	TERT	TFE3	TIPARP	TMEM127	TOP1	TOP3A
TP53	TP63	TPM3	TRAF7	TRRAP	TSC1	TSC2	TSHR	VEGFA	WRN
WT1	XIAP	XPC	XPO1	XRCC3	YAP1	YES1	YWHAZ	ZNF217	ZNF703

基因融合 (Fusion) 检测基因列表 (56 个主基因)

ABL1	ALK	ARID1A	BCL2	BCOR	BRAF	CCND1	CDK12	CIC	CSF1R
CTLA4	EGFR	ERBB2	ERG	ESR1	ETV1	ETV6	EWSR1	EXT1	FGFR1
FGFR2	FGFR3	FOXO1	FOXP1	GLI1	JAK1	JAK2	KMT2A	LYN	MALT1
MET	MSH2	MYB	MYC	NCOA2	NOTCH1	NR4A3	NRG1	NTRK1	NTRK2
NTRK3	NUTM1	PDGFRA	PDGFRB	PGR	PPARG	RAF1	RARA	RET	ROS1
RUNX1	SUZ12	TERT	TFE3	TP53	WT1				

注：本检测不局限于以上常见热点基因的重排分析，若其他基因存在重排并满足分析阈值，也将在报告中体现。

遗传性变异检测基因 (69 个基因)

ALK	APC	ATM	ATR	AXIN2	BAP1	BARD1	BLM	BMPR1A	BRCA1
BRCA2	BRIP1	CDC73	CDH1	CDK4	CDKN1B	CDKN2A	CHEK2	EPCAM	EXT1
EXT2	FANCA	FH	FLCN	KIT	MAX	MEN1	MET	MLH1	MLH3
MRE11	MSH2	MSH3	MSH6	MUTYH	NBN	NF1	NF2	NTRK1	PALB2
PDGFRA	PMS1	PMS2	PTCH1	PTEN	RAD50	RAD51C	RAD51D	RB1	RET
SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD	SMAD4	STK11	SUFU	TMEM127	TP53	TSC1
TSC2	VHL	WT1	CDK12	CHEK1	FANCL	PPP2R2A	RAD51B	RAD54L	

化疗相关基因 (7 个基因)

CYP2D6	DPYD	ERCC1	GSTP1	NQO1	UGT1A1	XRCC1	
--------	------	-------	-------	------	--------	-------	--



基因科技造福人类
Omics for All

服务热线: 400-605-6655

网 址: www.bgi.com

邮 箱: info@genomics.cn



访问华大基因官网
获取最新公司资讯



扫码关注华大医学
了解最新产品动态