****

**U-Onco Lite**

**实体瘤基因检测报告**

受 检 者：杨文革

送检单位：海军军医大学附属长海医院

检测单位：广州达安临床检验中心

接收日期：2020-12-20

报告日期：2020-12-29

**致客户**

**尊敬的客户：**

您好！

感谢您的选择和信任！

随着医学研究的进步，我们已经认识到，肿瘤的发生与基因变异密切相关。同时，携带不同基因变异的肿瘤患者在预后以及对不同治疗的响应等方面存在很大差异。根据基因变异的不同将肿瘤患者进行分类，针对不同类型肿瘤选择不同的治疗药物或制定不同的治疗方案，可极大提高肿瘤患者的生存期，并大幅改善患者的生存质量。因此，在治疗前对肿瘤进行基因检测，科学预测药物的疗效和毒副作用，有助于临床医生制定个体化的治疗方案。

达安分子病理诊断中心本着严谨科学的态度，结合目前最新的指南推荐意见和临床研究现状，全面检测与肿瘤分子靶向治疗、免疫治疗等治疗相关的基因变异，分析患者对抗肿瘤药物的敏感性和毒副作用，可辅助临床医生进行精准用药，同时为临床医生进行临床分子分型和预后判断提供参考，致力于最大化患者的临床治疗获益。

本检测报告是临床医生在制定治疗方案时的精确有力的参考依据。除此之外，还需结合患者的其他情况进行综合考虑，最终的治疗方案需要由主治医生结合患者的整体情况进行判断和选择。

**达安分子病理诊断中心**

**目 录**

[一、基本信息 1](#_Toc55227874)

[二、检测质量控制 2](#_Toc55227875)

[三、检测结果概述 4](#_Toc55227876)

[**3.1 检测结果摘要** 4](#_Toc55227877)

[**3.2 靶向治疗药物提示** 5](#_Toc55227878)

[**3.3 FDA获批/NCCN指南推荐的靶向药物相关基因变异** 5](#_Toc55227879)

[**3.4 免疫治疗药物提示** 6](#_Toc55227880)

[**3.5 化疗用药提示** 7](#_Toc55227881)

[**3.6 遗传性肿瘤基因检测结果提示** 8](#_Toc55227882)

[四、靶向药物相关检测结果解析 9](#_Toc55227883)

[**4.1 靶向药物相关基因变异** 9](#_Toc55227884)

[**4.2 其他与肿瘤发生相关变异** 9](#_Toc55227885)

[**4.3 基因变异注释** 10](#_Toc55227886)

[**4.4 潜在获益药物/潜在耐药药物解析** 12](#_Toc55227887)

[**4.5 相关临床研究** 13](#_Toc55227888)

[五、免疫治疗相关检测结果解析 14](#_Toc55227889)

[**5.1 PD-L1蛋白表达水平** 14](#_Toc55227890)

[**5.2 肿瘤突变负荷（TMB）** 15](#_Toc55227891)

[**5.3 微卫星不稳定性（MSI）** 16](#_Toc55227892)

[**5.4 免疫治疗获益相关基因** 17](#_Toc55227893)

[**5.5 免疫治疗耐药/快速进展相关基因** 18](#_Toc55227894)

[**5.6 HLA分型解析** 19](#_Toc55227895)

[六、化疗药物相关检测结果解析 20](#_Toc55227896)

[七、遗传性肿瘤基因检测结果解析 24](#_Toc55227897)

[**7.1 遗传性肿瘤基因变异解析** 24](#_Toc55227898)

[**7.2 遗传性肿瘤发生风险评估** 24](#_Toc55227899)

[**7.3遗传性肿瘤相关注释** 27](#_Toc55227900)

[八、检出变异总表 35](#_Toc55227901)

[**8.1体细胞变异结果汇总** 35](#_Toc55227902)

[**8.2 胚系变异结果汇总** 35](#_Toc55227903)

[报告附录 36](#_Toc55227904)

[**检测基因列表** 36](#_Toc55227905)

[**免疫检查点抑制剂药物说明** 38](#_Toc55227906)

[**主要参考文献** 42](#_Toc55227907)

**一、基本信息**

**受检者信息**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | 杨文革 | **性别** | 女 | **年龄** | 53岁 |
| **送检医院** |  | | | | |
| **送检科室** |  | **送检医生** |  | **门诊号** | / |
| **样本类型** | 蜡块;全血 | **原病理号** | 351995-16 | **条码号** | 443733654600 |
| **病理(临床)诊断** | 肠癌 | | | **检测号** | P20009111 |
| **治疗史** | / | | | | |
| **肿瘤家族史** | / | | | | |
| **样本采集日期** | / | **接收日期** | 2020-12-20 | **报告日期** | 2020-12-29 |

**检测项目简介**

本检测采用高通量测序技术，对肿瘤样本和对照样本的200个以上与肿瘤靶向治疗、免疫治疗和遗传相关的基因以及化疗相关位点进行超深度测序（组织样本平均测序深度不低于5000X，cfDNA样本平均测序深度不低于10000X，详见质控标准），全面检测点突变、插入/缺失、拷贝数变异以及基因融合等基因变异以及MSI、TMB等分子标志物，并采用免疫组织化学法对样本组织进行PD-L1表达水平检测，为肿瘤的个体化治疗提供全面的参考信息。

|  |  |
| --- | --- |
| **靶向用药检测** | 检测包含靶药、肿瘤相关191个基因全外显子区域，涵盖二十多种实体瘤的靶向治疗。检测内容包括点突变、插入/缺失，拷贝数变异和基因融合/重排，可预测相关靶向药物的疗效。 |
| **肿瘤突变负荷（TMB）** | 分析肿瘤突变负荷，预测PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗疗效。 |
| **微卫星不稳定性（MSI）** | 检测114个微卫星不稳定性位点，评估MSI状态，预测免疫治疗疗效。 |
| **PD-L1表达水平** | 检测PD-L1表达水平，预测PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗疗效。 |
| **同源重组修复基因（HRR）变异** | 检测同源重组修复基因（HRR）变异，预测PARP抑制剂治疗疗效。 |
| **错配修复基因缺陷(MMR)** | 检测覆盖4 个MMR 基因变异，预测PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗疗效。 |
| **遗传性肿瘤基因检测** | 包含72个常见的遗传性肿瘤基因，可提示遗传性肿瘤的风险。 |
| **化疗药物敏感性检测** | 本产品检测化药相关25个基因45个位点，可同时分析化疗相关多态性位点的基因型以及预测常见化疗药物的疗效和副作用。 |

二、检测质量控制

**样本检测质量控制**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **质控参数** | | **质控结果** | **质控标准** |
| **病理评估** | 恶性肿瘤细胞占比1（%） | 80 | ≥5 |
| **DNA质量评估** | DNA总量2（ng） | 625 ng | ≥200ng |
| DNA浓度（ng/μL） | 12.5 ng/μL | —— |
| DNA降解程度3 | 3级 | 1~3级 |
| DNA质量总体评价 | 合格 | |

备注：

1. 恶性肿瘤细胞占比：经广州达安临床检验中心病理评估，该样本中恶性肿瘤细胞在样本所有细胞中的占比。

2. DNA 总量：送检样本DNA提取总量。

3. DNA片段降解程度：分为1级（无降解）、2级（轻微降解）、3级（中度降解）和4级（高度降解）。

**测序数据质量控制**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **质控参数** | **肿瘤样本** | **对照样本** | **质控标准** |
| 总碱基数（bp） | 4477523100 | 2612885700 | 肿瘤：7.5G（±20%）；对照：1.5G（±20%） |
| Q30比例1 | 93.7% | 94.2% | ≥90% |
| 序列比对率2 | 94.57% | 98.80% | ≥95% |
| 捕获效率3 | 81.96% | 87.96% | ≥75% |
| 文库均一性4 | 97.63% | 97.13% | ≥90% |
| 插入片段长度5 | 150bp | 183bp | 100-300 bp |
| 平均测序深度6 | 5595 | 3265 | 肿瘤：≥5000×（±20%）；  对照：≥1000×（±20%） |
| 平均深度（去重） | 844.70 | 855.62 | 肿瘤：≥500×；对照：≥100× |
| 靶区域覆盖度7 | 83.77% | 98.35% | 肿瘤：≥500×的区域≥80%；  对照：≥100×的区域≥80% |
| **检测质量总体评估8** | 合格 | | |

备注：

1. 碱基质量Q30占比：测序数据中碱基质量在Q30以上（即错误率在千分之一以下）的占比。

2. 序列比对率：成功比对（mapping）到参考基因组的序列（reads）的数目占比。

3. 捕获效率：即覆盖靶序列区域的序列（reads）占测序总序列的比例。

4. 文库均一性：即测序深度超过（0.2\*平均测序深度）的位点占所有检测靶区域的比例。

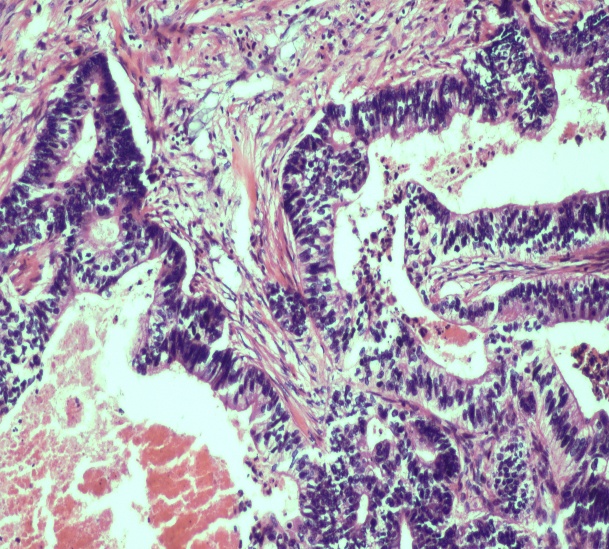
5. 插入片段长度：DNA文库插入片段长度的峰值，体现建库前或原始DNA片段的长度分布。

6. 平均测序深度：检测目标区域被测序/检测到的平均次数。

7. 靶区域覆盖度：测序深度达到一定程度（肿瘤500×，对照100X）的区域占所有检测区域的比例。

8. 检测质量总体评估：结合以上参数进行综合评估，采取短板效应，分为合格、警戒（风险预警）和不合格三个等级。质量警戒或不合格都可能会影响此次检测的准确性和敏感性。

**病理评估结果**



HE染色肿瘤细胞占比80%

**三、检测结果概述**

**3.1 检测结果摘要**

|  |  |
| --- | --- |
| **基因变异结果汇总** | 共检出基因变异6个，其中具有明确或潜在临床意义的变异2个。 |
| **明确或潜在临床意义的变异** | APC p.N942Ifs\*13，突变丰度30.68%  APC p.Q1291\*，突变丰度32.29% |
| **同源重组修复基因（HRR）变异1** | 未检出 |
| **错配修复基因（MMR）基因变异2** | 未检出 |
| **PD-L1表达水平** | CPS=1 |
| **肿瘤突变负荷（TMB）** | TMB-H（14.9 Muts/Mb） |
| **微卫星不稳定性（MSI）** | MSS |
| **免疫治疗获益相关基因变异** | 未检出 |
| **免疫治疗耐药/快速进展相关基因变异** | 未检出 |
| **遗传性肿瘤相关基因变异** | 未检出 |

备注：1.同源重组修复基因（HRR）包括BRCA1、BRCA2、ATM、CHEK2、PALB2、RAD51C、RAD51D等基因。

2.错配修复基因（MMR）包括MLH1, MSH2, MSH6,和PMS2等基因。

**总结：**

1. 该样本本次检出KRAS/NRAS/BRAF野生型，提示患者可能从西妥昔单抗和帕尼单抗的治疗中获益；APC p.N942Ifs\*13、p.Q1291\*，提示患者可能从凡德他尼、达沙替尼等治疗中获益。
2. 该样本未检测到同源重组修复基因（HRR）变异，提示患者可能无法从PARP抑制剂治疗中获益。详见3.2-3.3和4.1-4.5。
3. 该样本的TMB检测结果为TMB-H，提示患者可能从PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗中获益；
4. 该样本的微卫星检测结果为MSS，提示患者可能无法从PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗中获益；
5. 该样本未检出与免疫治疗获益相关（包括错配修复基因（MMR）基因变异）的基因变异；
6. 该样本未检出与耐药/快速进展相关的基因变异。详见3.4和5.1-5.6。
7. 根据化疗相关多态性位点的检测结果，患者可能对以下药物的治疗疗效较好或/且毒副作用较低（推荐使用）：环磷酰胺、培美曲塞、柔红霉素、长春新碱、表柔比星、伊达比星。详见3.5和6。
8. 该样本的遗传性肿瘤基因中未检测到有害突变。详见3.6和7.1-7.2。
9. 最终治疗方案需结合患者整体临床实际情况确定，以上信息仅供参考。

**3.2 靶向治疗药物提示**

**可能获益的药物**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因1** | **变异信息** | **突变丰度2/拷贝数** | **FDA/NMPA/指南推荐用药3,4,5（A级）** | **专家共识推荐用药（B级）** | **跨癌种/临床试验中药物（C级）** | **临床前研究（D级）** |
| **KRAS/NRAS/BRAF** | 野生型 | / | 西妥昔单抗  帕尼单抗 | / | / | / |
| **APC** | p.N942Ifs\*13 | 30.68% | / | / | / | 凡德他尼；  达沙替尼 |
| **APC** | p.Q1291\* | 32.29% |

**可能耐药的药物**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **变异信息** | **突变丰度/拷贝数** | **FDA/NMPA/指南推荐用药（A级）** | **专家共识推荐用药（B级）** | **跨癌种/临床试验中药物（C级）** | **临床前研究（D级）** |
| / | / | / | / | / | / | / |

备注：

1. 基因变异命名规则依据人类基因组变异学会（HGVS）建立的基因变异命名方法。

2. 突变丰度：在该位点所有的等位基因中，突变等位基因的占比。

3. 基因变异对应药物的证据级别强弱为：A级＞B级＞C级＞D级，考虑药物时应首先考虑A级和B级变异对应的药物。

4. 同一列中药物均不分先后次序，应由医生结合临床考虑，检测结果仅供参考。

5. FDA/NMPA是指经过FDA批准和/或经过NMPA批准上市的药物。

6. 本次检测覆盖了血管生成相关基因(FLT1、FLT3、KDR、VEGFA)，未检测到突变和扩增，表明血管生成信号未出现基因层面的增强或减弱。但是，抗血管生成的相关药物贝伐单抗、索拉非尼、舒尼替尼、阿帕替尼、仑伐替尼、安罗替尼等仍可能适合于该患者。

**3.3 FDA获批/NCCN指南推荐的靶向药物相关基因变异**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **变异类型** | **检测情况** | **用药提示** |
| **BRAF** | 点突变/缺失/插入 | 未检出 | 提示可能对西妥昔单抗、帕尼单抗等靶向药物敏感 |
| **KRAS** | 点突变/缺失/插入 | 未检出 | 提示可能对西妥昔单抗、帕尼单抗等靶向药物敏感 |
| **NRAS** | 点突变/缺失/插入 | 未检出 | 提示可能对西妥昔单抗、帕尼单抗等靶向药物敏感 |
| **ERBB2** | 扩增 | 未检出 | 提示可能对曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等靶向药物不敏感 |
| **NTRK1** | 融合 | 未检出 | 提示可能对拉罗替尼等靶向药物不敏感 |
| **NTRK2** | 融合 | 未检出 | 提示可能对拉罗替尼等靶向药物不敏感 |
| **NTRK3** | 融合 | 未检出 | 提示可能对拉罗替尼等靶向药物不敏感 |

备注：该列表仅展示靶向药物相关的基因变异。

**3.4 免疫治疗药物提示**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **免疫治疗相关分子标志物1** | **检测结果** | **用药提示2** |
| PD-L1表达水平 | CPS=1 | 可能对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗敏感 |
| 肿瘤突变负荷（TMB） | TMB-H  （ 14.9 Muts/Mb） | 可能对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗敏感 |
| 微卫星不稳定性（MSI） | MSS | 可能对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗不敏感 |
| 免疫治疗获益相关基因变异 | 未检出 | 可能对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗不敏感 |
| 免疫治疗耐药/快速进展相关基因变异 | 未检出 | 可能对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗不耐药 |
| HLA-I类基因分型/LOH3 | 杂合；  LOH检出 | 对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗可能不敏感 |

**备注：**

1. 不同分子标志物的检测结果与用药提示详见5.1-5.6。

2. 如PD-L1、TMB、MSI、免疫治疗获益相关基因变异、HLA-I类基因检测结果中有一项或多项提示可能对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂敏感，则患者可能对治疗敏感；不同分子标志物的指导意义与肿瘤类型相关，请参考对应癌种的诊疗指南或专家共识；如免疫治疗耐药/快速进展相关基因变异检测结果提示对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂耐药或治疗后可能发生快速进展，请结合临床谨慎考虑，并加强监测或随访。

3. HLA-I类基因中如A、B、C三个基因均为杂合子，则检测结果为杂合；如至少某个基因为纯合子则检测结果为纯合。

**3.5 化疗用药提示**

化疗用药提示参考最高证据等级的用药提示进行综合判读，将常用化疗药物初步划分为推荐药物、可选药物和慎用药物，仅供医生参考，具体的治疗方案须由临床医生根据实际情况而决定。

| **序号** | **药物名称** | **用药提示** | **序号** | **药物名称** | **用药提示** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 01 | 铂化合物 | 可选药物 | 15 | 环磷酰胺 | 推荐药物 |
| 02 | 卡铂 | 可选药物 | 16 | 噻替派 | 可选药物 |
| 03 | 奥沙利铂 | 可选药物 | 17 | 伊立替康 | 可选药物 |
| 04 | 顺铂 | 可选药物 | 18 | SN-38 | 可选药物 |
| 05 | 蒽环类 | 可选药物 | 19 | 培美曲塞 | 推荐药物 |
| 06 | 柔红霉素 | 推荐药物 | 20 | 甲氨蝶呤 | 可选药物 |
| 07 | 多柔比星 | 可选药物 | 21 | 长春新碱 | 推荐药物 |
| 08 | 表柔比星 | 推荐药物 | 22 | 多西他赛 | 可选药物 |
| 09 | 伊达比星 | 推荐药物 | 23 | 紫杉醇 | 可选药物 |
| 10 | 依托泊苷 | 慎用药物 | 24 | 来曲唑（绝经后） | / |
| 11 | 卡培他滨 | 可选药物 | 25 | 阿那曲唑（绝经前） | / |
| 12 | 吉西他滨 | 可选药物 | 26 | 阿那曲唑（绝经后） | / |
| 13 | 氟尿嘧啶 | 可选药物 | 27 | 他莫昔芬 | / |
| 14 | 替加氟 | 慎用药物 |  |  |  |

备注：

1. 一种化疗药物的疗效或者毒副作用通常受多个基因的单核苷酸多态性（SNP）的影响。化疗药物综合判读规则参考最高证据等级，若最高证据等级用药提示不一致，则显示为不定。某些化疗药物仅有疗效的研究结论或者仅有毒副作用的研究结论，则以单一指标作为参考，另一指标则显示为一般。

2. 推荐药物：最高证据等级用药提示药效增强且毒副作用一般或减弱的化疗药物。

3. 慎用药物：最高证据等级用药提示药效一般或减弱且毒副作用增强的化疗药物。

4. 可选药物：不满足推荐药物和慎用药物条件的其他化疗药物。

5. 没有证据的当做一般处理； 证据等级相同的且相互矛盾的视为不定。

6. 用药提示为“/”时，表示受检者携带的基因型尚未见研究报道或用药提示对该受检者不适用。

**3.6 遗传性肿瘤基因检测结果提示**

**本次检测在检测范围内该患者 72 个遗传性肿瘤相关基因未检测到致病突变或者疑似致病突变，提示患者罹患以下遗传性肿瘤的风险同正常人群。**（遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征、Li-Fraumeni综合征、Peutz-Jeghers综合征、lynch综合征、家族性腺瘤息肉病、幼年性息肉病、希佩尔·林道综合征、家族性甲状腺髓样癌、多发性内分泌肿瘤2型、PTEN错构瘤综合征、视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、遗传性弥漫型胃癌、共济失调毛细血管扩张症、范可尼贫血症、横纹肌瘤易感综合征、神经纤维瘤病1型、神经纤维瘤病2型、基底细胞痣综合征、乳头状肾细胞癌1型、遗传性胃肠道间质瘤、Noonan综合征、Costello综合征、GIST-plus综合征、着色性干皮症、遗传性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤、心面皮肤综合征、结节性硬化症、Tatton-Brown-Rahman综合征、血小板减少症5型、先天性角化不良症、遗传性淋巴水肿1型、Pallister-Hall样综合征、婴儿发病型多系统自身免疫病）



 **检测者：**彭秀琼  **审核者：**

**四、靶向药物相关检测结果解析**

**4.1 靶向药物相关基因变异**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **转录本编号** | **核苷酸变化** | **氨基酸变化** | **外显子位置** | **变异类型** | **突变丰度/拷贝数** |
| **KRAS/NRAS/BRAF** | / | / | / | / | 野生型 | / |
| **APC** | NM\_000038.1 | c.2825del | p.N942Ifs\*13 | exon16 | 移码突变 | 30.68% |
| **APC** | NM\_000038.1 | c.3871C>T | p.Q1291\* | exon16 | 无义突变 | 32.29% |

**4.2** **其他与肿瘤发生相关变异**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **转录本编号** | **核苷酸变化** | **氨基酸变化** | **外显子位置** | **变异类型** | **突变丰度/拷贝数** |
| **/** | **/** | **/** | **/** | **/** | **/** | **/** |

备注：“/”代表本次在检测范围内未检测到其他与肿瘤发生相关变异。该列表展示目前尚无证据显示与靶向药物敏感性或安全性相关，但与肿瘤发生相关的基因变异。

**4.3 基因变异注释**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | **基因** | **转录本编号** | **核苷酸变化** | **氨基酸变化** | **外显子位置** | **变异类型** | **突变丰度/拷贝数** | | **KRAS/NRAS/BRAF** | / | / | / | / | 野生型 | / | | **基因与肿瘤相关性概述**  RAS(KRAS与NRAS)为原癌基因，属于Ras基因家族成员。RAS基因可以激活RAF/MEK/ERK和PI3K/AKT/mTOR等多个下游信号通路，参与肿瘤细胞增殖和存活 [PMID: 21993244]。KRAS/NRAS激活突变可导致Kras/Nras蛋白始终锁定在GTP结合的活化形式，导致组成型激活，进而刺激细胞增殖和抑制凋亡 [PMID: 12509763; 18798058; 20194776; 21993244]。KRAS基因突变主要见于非小细胞肺癌、结肠直肠癌和胰腺癌 [PMID:18568040; 17384584]。NRAS基因突变常见于甲状腺癌、卵巢癌、黑素瘤、肝细胞癌和骨髓性白血病 [PMID: 21993244; 22589270; 24651010]。  BRAF是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族的一员，其它成员包括 ARAF、BRAF和CRAF (RAF1)。RAF激酶是MAP激酶信号通路级联中的中心调节者，主要通过磷酸化和激活MEK起作用，这通常需要同源或异源RAF分子构成双体。作为MAP激酶通路的部分，RAF参与众多细胞生理过程，包括增殖、分化和转录调控。临床研究表明，BRAF突变体出现于多种癌症的发病过程，如黑色素瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌、乳头状甲状腺癌和卵巢癌等。 | | | | | | | | **位点变异信息注释**  本次检测结果提示KRAS、NRAS和BRAF无突变，为野生型。 | | | | | | | | **潜在临床意义**  大量临床试验和研究表明，KRAS、NRAS突变的结直肠癌患者难以从西妥昔单抗和帕尼单抗的单药或联合用药中获益 [PMID: 18316791; 18202412; 18316790; 17998284; 24024839; 26438111]。结直肠癌中，存在BRAF p.V600E突变时，使用西妥昔单抗和帕尼单抗很难获益，除非同时使用BRAF抑制剂。基于上述研究，《NCCN临床实践指南：结肠癌》（2020. V4）推荐西妥昔单抗和帕尼单抗仅适用于KRAS、NRAS和BRAF野生型的左半转移性结直肠癌患者。NMPA和FDA批准西妥昔单抗用于KRAS野生型的转移性结直肠癌患者。FDA已批准帕尼单抗联合FOLFOX化疗方案的用于RAS野生型的转移性结直肠癌的治疗。 | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | **基因** | **转录本编号** | **核苷酸变化** | **氨基酸变化** | **外显子位置** | **变异类型** | **突变丰度/拷贝数** | | **APC** | NM\_000038.1 | c.2825del | p.N942Ifs\*13 | exon16 | 移码突变 | 30.68% | | **APC** | NM\_000038.1 | c.3871C>T | p.Q1291\* | exon16 | 无义突变 | 32.29% | | **基因与肿瘤相关性概述**  APC为肿瘤抑制基因。肿瘤抑制基因可防止可能导致癌性肿瘤的细胞不受控制的生长。由APC基因编码的蛋白质在确定细胞是否可能发展成肿瘤的几种细胞过程中起关键作用。APC蛋白质有助于控制细胞分裂的频率，细胞如何附着于组织内的其他细胞，细胞如何极化以及3D结构的形态发生，细胞是否在组织内或组织内移动。该蛋白质还有助于确保通过细胞分裂产生的细胞中的染色体数目是正确的。 | | | | | | | | **位点变异信息注释**  患者样本中检出的APC p.N942Ifs\*13为移码突变，该突变位于APC基因的第16号外显子，导致该基因编码的蛋白序列在第942位氨基酸后序列发生改变，预测产生无功能蛋白，导致APC正常蛋白功能丧失。  患者样本中检出的APC p.Q1291\*为无义突变，该突变位于APC基因的第16号外显子，导致该基因编码的蛋白序列在第1291位氨基酸处序列终止，预测产生无功能蛋白，导致APC正常蛋白功能丧失。 | | | | | | | | **潜在临床意义**  在一项临床前研究中， Vandetanib可以减少结肠癌的APC缺陷小鼠模型中葡聚糖硫酸钠诱导的肿瘤的数量 [PMID：20811697] 。  在一项临床前研究中，Sprycel（达沙替尼）和姜黄素的组合抑制了携带Apc突变的结肠直肠癌小鼠模型中的肿瘤生长[PMID：20473900]。 | | | | | | | |

**4.4 潜在获益药物/潜在耐药药物解析**

| **药物敏感性** | **药物名称** | **用药解析（FDA/NMPA批准的适应症）** |
| --- | --- | --- |
| 潜在获益药物 | 西妥昔单抗  帕尼单抗 | 大量临床试验和研究表明，KRAS、NRAS突变的结直肠癌患者难以从西妥昔单抗和帕尼单抗的单药或联合用药中获益 [PMID: 18316791; 18202412; 18316790; 17998284; 24024839; 26438111]。结直肠癌中，存在BRAF p.V600E突变时，使用西妥昔单抗和帕尼单抗很难获益，除非同时使用BRAF抑制剂。基于上述研究，《NCCN临床实践指南：结肠癌》（2020. V4）推荐西妥昔单抗和帕尼单抗仅适用于KRAS、NRAS和BRAF野生型的左半转移性结直肠癌患者。NMPA和FDA批准西妥昔单抗用于KRAS野生型的转移性结直肠癌患者。FDA已批准帕尼单抗联合FOLFOX化疗方案的用于RAS野生型的转移性结直肠癌的治疗。 |
| 凡德他尼 | 在一项临床前研究中， Vandetanib可以减少结肠癌的APC缺陷小鼠模型中葡聚糖硫酸钠诱导的肿瘤的数量 [PMID：20811697] 。 |
| 达沙替尼 | 在一项临床前研究中，Sprycel（达沙替尼）和姜黄素的组合抑制了携带Apc突变的结肠直肠癌小鼠模型中的肿瘤生长[PMID：20473900]。 |
| 潜在耐药药物 | / | / |

备注：PMID为PubMed数据库中收录文献的编号，PubMed数据库由[美国国家医学图书馆](https://baike.baidu.com/item/%E7%BE%8E%E5%9B%BD%E5%9B%BD%E5%AE%B6%E5%8C%BB%E5%AD%A6%E5%9B%BE%E4%B9%A6%E9%A6%86)(NLM)所属的国家生物技术信息中心(NCBI)开发，是使用最为广泛的医学文献数据库之一。

**4.5 相关临床研究**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因变异** | **治疗方式** | **适应症** | **临床研究编号** | **临床研究分期** | **描述** |
| / | / | / | / | / | / |

**五、免疫治疗相关检测结果解析**

**5.1 PD-L1蛋白表达水平**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **评价指标1** | **检测结果** | **结果提示4** |
| PD-L1表达水平（TPS）2 | / | 可能对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗敏感 |
| PD-L1表达水平（CPS）3 | CPS=1 |

注：

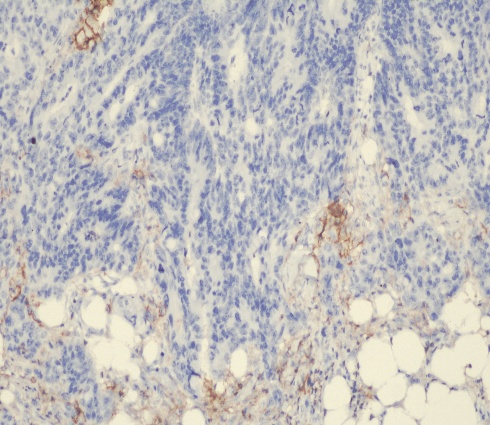
1. 本检测采用的抗体为PD-L1 clone 73-10。

2. TPS为肿瘤细胞阳性比例分数（Tumor Proportion Score)，TPS=(任何强度PD-L1膜染色阳性肿瘤细胞数/肿瘤细胞数)\*100%。

3. CPS为联合阳性分数（Combined Positive Score），CPS= [(PD-L1膜染色阳性的肿瘤细胞数+PD-L1阳性肿瘤相关免疫细胞数)/肿瘤细胞数]\*100。

4. 不同肿瘤类型或不同PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂对PD-L1表达的评价标准不同，本检测根据肿瘤类型选取TPS或CPS评价PD-L1蛋白表达水平。目前已经获批的PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂（免疫治疗）药物详见附录。

**PD-L1表达检测结果附图：**

****

**5.2 肿瘤突变负荷（TMB）**

|  |  |
| --- | --- |
| 突变负荷（TMB, Non-synonymous Mutations per Mb） | 14.9Muts/Mb |
| 突变负荷在该癌种患者人群中的Percentile Rank | 94.69% |
| 免疫检查点抑制剂疗效评估 | 该患者的肿瘤突变负荷高于该癌种人群肿瘤突变负荷的既定阈值，因此，该患者可能对免疫治疗的应答偏高。 |
| **肿瘤突变负荷（TMB）结果图示** | |
|  | |
| **潜在临床意义**  肿瘤突变负荷（Tumor Mutation Burden，TMB）通常定义为每个癌症病人全外显子测序或靶向测序每百万碱基（Mb）的非同义突变或所有体细胞突变数目。根据科研报道及本实验室数据统计，高TMB阈值为＞10.4Muts/Mb。  既往研究表明肿瘤突变负荷TMB可用于定量估计肿瘤基因组编码区的突变总数，不同癌症类型具有不同的肿瘤突变负荷水平。研究表明具有较高水平TMB的肿瘤细胞更容易被免疫系统识别，同时在多项临床研究中已证实对免疫检查点抑制剂如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、Ipilimumab等有更强的免疫应答效果。  在一项对100，000个人类癌症基因组的分析中揭示了肿瘤突变负荷（TMB）的情况。描述了TMB在100，000个癌症病例的多样化队列中的分布，并测试了100多种肿瘤类型中体细胞改变与TMB之间的关联。发现一部分患者在几乎所有类型的癌症中（肺癌、肾癌、皮肤癌等）都表现出高TMB，包括许多罕见的肿瘤类型[PMID: 28420421]。  一项基于Foundation one CDx的研究结果于2018年ASCO会议发布，表明在多种实体瘤包括非小细胞肺癌、尿路上皮癌中TMB值大于16 Muts/Mb的患者对阿特珠单抗表现出较高的敏感性[2018 ASCO Abstract No:12000]。  临床三期研究表明，纳武利尤单抗（Nivolumab）联合依匹单抗（Ipilimumab）用于一线治疗TMB高于10 Muts/Mb的晚期非小细胞肺癌明显优于双铂化疗，1年的无进展生存期为43% vs 13%，中位无进展生存期为7.2 vs 5.5个月[PMID: 29658845; NCT02477826; 2018 ASCO Abstract No:9020]；基于上述研究结果，2018年6月FDA接受纳武利尤单抗联合Ipilimumab用于TMB高于10 Muts/Mb的晚期非小细胞肺癌的一线治疗的新药申请。 | |

备注：突变负荷在该癌种患者人群中的Percentile Rank为数据库中同一癌种低于受检者TMB的人群比例。

**5.3 微卫星不稳定性（MSI）**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **检测微卫星数目** | **微卫星不稳定性分值** | **参考阈值** | **结果判定** | | 105 | 0.190 | 0.4 | MSS | | **潜在临床意义**  微卫星是指分布在人类基因组里的简单重复序列，又被称作短串连重复 （Short Tandem Repeats， STRs） 或简单重复序列 （Simple Sequence Repeat， SSRs）， 是均匀分布于真核生物基因组中的简单重复序列，由2～6个核苷酸的串联重复片段构成，由于重复单位的重复次数在个体间呈高度变异性并且数量丰富，因此微卫星的应用非常广泛。  MSI是指与正常组织相比，在肿瘤中某一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任何改变，出现新的微卫星等位基因现象。其发生机制主要包括DNA多聚酶的滑动导致重复序列中1个或多个碱基的错配和微卫星重组导致碱基对的缺失或插入。  在2015年ASCO年会上，来自约翰霍普金斯医院的Le， et al，报道了基于MMR状态指导下的抗PD-1免疫治疗在晚期癌症中的价值。该研究共入组了32例经目前所有标准治疗均失败的晚期CRC患者，包括11例dMMR和21例pMMR，所有人均接受抗PD-1单抗Pembrolizumab（10mg/kg， Q2W）治疗。结果显示，dMMR组和pMMR组的ORR分别为40%和0%，而两组的DCR分别为90%和11%，均具有显著差异；dMMR组的中位PFS和OS均未达到，而pMMR组的中位PFS和OS分别为2.2月（HR， 0.103; 95%CI， 0.029-0.373， p<0.001）和5.0月（HR， 0.216; 95%CI， 0.047-1.1， p=0.02）。因此，研究者认为，对于经目前所有标准治疗均失败、且为dMMR的晚期CRC患者，可给予抗PD-1单抗Pembrolizumab治疗。  目前FDA批准Pembrolizumab用于dMMR/MSI-H型的转移性实体瘤，Nivolumab用于dMMR/MSI-H的转移性结直肠癌。Science发表了NCT01876511的临床研究结果显示，Pembrolizumab用于治疗MSI-H的晚期肿瘤患者，MSI-H型肿瘤患者ORR高达54%。 | | | | |

**5.4 免疫治疗获益相关基因**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **相关癌种** | **相关研究** | **检测情况** |
| MLH1 | 实体瘤 | MLH1、MSH2、MSH6和PMS2等错配修复基因的失活突变可造成错配修复缺陷（dMMR），导致微卫星高度不稳定（MSI-H）。FDA已批准纳武利尤单抗用于dMMR/ MSI-H的晚期结直肠癌患者，批准帕博利珠单抗用于dMMR/ MSI-H的实体瘤患者的二线治疗。 | 未检出 |
| MSH2 | 未检出 |
| MSH6 | 未检出 |
| PMS2 | 未检出 |
| POLE | 实体瘤 | POLE参与DNA的损伤修复。一项研究显示，POLE突变与实体瘤患者的免疫治疗总生存期获益相关[PMID:31415061]。另有研究表明，POLE突变与结直肠癌患者的高TMB相关，POLE突变的MSS结直肠癌患者和子宫内膜癌患者可获益与免疫治疗[PMID：28188185]。 | 未检出 |
| KRAS+TP53双突变 | 肺腺癌 | 一项研究显示，KRAS与TP53双突变的肺腺癌患者对PD-1单抗治疗的疗效更好[PMID:28039262]。 | 未检出 |
| PBRM1 | 肾癌 | PBRM1突变与肾透明细胞癌患者PD-1抑制剂敏感性相关。一项研究显示，PBRM1突变患者PD-1单抗治疗有效率为78.8%，而PBRM1基因野生型组的有效率仅为18.9%(PMID:29301960)。另一项研究表明，PBRM1突变的肾癌患者接受纳武利尤单抗治疗后的无进展生存期、总生存期均优于野生型患者[PMID：31486842]。 | 未检出 |

**5.5 免疫治疗耐药/快速进展相关基因**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **突变类型** | **相关癌种** | **相关研究** | **检测情况** |
| MDM2 | 基因扩增 | 实体瘤 | 一项研究显示，膀胱癌、乳腺癌、肉瘤、肺腺癌、下咽鳞癌等实体瘤患者中MDM2、MDM4基因扩增可能与PD-1/PD-L1单抗治疗快速进展相关[PMID：28351930]。 | 未检出 |
| MDM4 | 基因扩增 | 实体瘤 | 未检出 |
| JAK1 | 点突变/插入/缺失 | 实体瘤 | JAK1/JAK2功能性缺失突变会影响抗原递呈基因B2M的功能下调，从而可能会降低PD-L1免疫治疗的应答率。研究表明，JAK1/2基因功能缺失的黑色素瘤、结直肠癌和前列腺癌等患者可能对PD-1单抗治疗耐药[PMID：27903500]。 | 未检出 |
| JAK2 | 点突变/插入/缺失 | 实体瘤 | 未检出 |
| FGF3 | 基因扩增 | 实体瘤 | 在非小细胞肺癌、食管癌等肿瘤中，位于11q13的基因如FGF3/4/19扩增的患者可能与PD-1抗体治疗快速进展相关（ESMO 2017.Abs.1140PD）。 | 未检出 |
| FGF19 | 基因扩增 | 实体瘤 | 未检出 |
| EGFR | 点突变/插入/缺失 | 非小细胞肺癌 | 多个研究表明，EGFR基因突变可能与非小细胞肺癌患者PD-1/PD-L1单抗治疗后快速进展、治疗敏感性低相关[PMID: 28351930，29023213，26712084]。 | 未检出 |
| ALK | 融合 | 非小细胞肺癌 | ALK激活突变的患者对PD-1/PD-L1单抗治疗有效率降低相关[PMID：27225694]。 | 未检出 |
| STK11 | 点突变/插入/缺失 | 非小细胞肺癌 | 一项临床研究中，携带有STK11和KRAS双突变的患者较野生型患者接受治疗的效果较差（mOS 15.6个月vs 6.4个月）[DOI: 10.1200/JCO.2017.35. 15\_suppl.9016]。  在PD-L1表达阳性（1%-49%）的患者中，SKT11突变与免疫治疗ORR（0% vs 34%）、mPFS（1.7月 vs19.3月）以及mOS（11.1月vs 26.5月）较差相关（J Clin Oncol 36, 2018 suppl; abstr 9028）。 | 未检出 |
| B2M | 点突变/插入/缺失 | 黑色素瘤 | B2M是MHC-I分子的组成部分，在免疫治疗抗原提呈过程中发挥重要作用，B2M基因截断突变导致MHC-I缺失，与黑色素瘤中免疫治疗耐药相关[PMID：27433843]。 | 未检出 |
| PTEN | 点突变/插入/缺失 | 黑色素瘤 | PTEN缺失突变会导致黑色素瘤患者肿瘤部位的肿瘤浸润性淋巴细胞减少，可能会降低PD-L1免疫治疗应答。[PMID: 26645196]。 | 未检出 |

**5.6 HLA分型解析**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **HLA Class I** | **等位基因1** | **等位基因2** | **基因型** |
| HLA-A | A\*02:07 | A\*31:01 | 杂合型 |
| HLA-B | B\*15:01 | B\*46:01 | 杂合型 |
| HLA-C | C\*01:02 | C\*03:03 | 杂合型 |
| HLA-I类基因杂合性缺失（LOH） | 检测到LOH | | |
| **综合评估** | **免疫治疗疗效可能较差** | | |
| **潜在临床意义**  人类的MHC通常被称为HLA （human leucocyte antigen，HLA），即人类白细胞抗原，与人类的免疫系统功能密切相关。MHC基因（MHC gene），呈高度多态性，其编码的分子表达于不同细胞表面，参与抗原提呈，制约细胞间相互识别及诱导免疫应答。HLA的不同分型与新生抗原的处理和呈递相关。  HLA I类（HLA Class I）分子突变使细胞质中抗原肽不能呈递给CD8T细胞。临床病例分析表明，膀胱癌，HLA I完全缺失和严重变异与肿瘤复发相关，膀胱癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、胃癌和前列腺癌的HLA I表达缺失越严重，其肿瘤的超进展越高。  肿瘤细胞表面上也存在 HLA，参与抗原的处理和呈递。HLA 对 CD8+ T Cell 识别肿瘤细胞必不可少。人体大部分细胞含有两套 HLA 分子编码基因：一套基因遗传自母亲，另一套基因遗传自父亲。有时，基因变化能够导致一套基因全部或部分丢失，称为杂合子缺失（LOH）。当 HLA 位点发生 LOH，有可能促进免疫逃避，从而导致免疫治疗耐药。  2017年12月，纪念斯隆-凯特林癌症中心（MSKCC）团队的一项研究发表在《Science》上，该研究分析了1535名接受免疫检查点抑制剂的晚期癌症患者的HLA I基因型，治疗方式包括CTLA-4单抗、PD-1单抗和PD-L1单抗治疗，结果显示，**HLA I杂合型相较纯合型接受免疫检查点抑制剂的疗效较好，且杂合型与纯合型的肿瘤突变负荷没有统计学差异**[PMID: 29217585]。 | | | |

**六、化疗药物相关检测结果解析**

人群基因序列多态性造成相关代谢蛋白功能差异，使化学治疗药物的有效性和毒副作用产生差异，因此进行基因序列多态性检测可以为化疗用药提供参考。患者基因序列多态性信息与化疗药物有效性和毒副作用评估如下表所示。

| **药物**  **类别** | **药物名称** | **检测基因** | **检测位点** | **基因型** | **证据等级** | **用药提示** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **铂类** | 铂化合物 | ABCB1 | rs2032582 | AA | Level 3 | 毒副作用增强 |
| XRCC1 | rs1799782 | AA | Level 3 | 药效增强 |
| 卡铂 | MTHFR | rs1801133 | GG | Level 2A | 药效减弱 |
| 奥沙利铂 | ERCC1 | rs11615 | AA | Level 2B | 毒副作用增强；药效减弱 |
| GSTP1 | rs1695 | AG | Level 2A | 毒副作用减弱 |
| XRCC1 | rs25487 | CC | Level 2B | 药效增强 |
| 顺铂 | ERCC1 | rs3212986 | CC | Level 2B | 毒副作用增强 |
| ERCC2 | rs13181 | GT | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| ERCC2 | rs1799793 | CT | Level 3 | 药效增强 |
| TPMT | rs1142345 | TT | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| TPMT | rs1800460 | CC | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| XPC | rs2228001 | GT | Level 1B | 毒副作用增强 |
| GSTP1 | rs1138272 | CC | Level 3 | 药效增强 |
| **蒽环素类** | 蒽环类 | CBR3 | rs1056892 | GG | Level 2B | 毒副作用增强 |
| ABCB1 | rs2032582 | AA | Level 3 | 药效增强 |
| 柔红霉素 | ABCB1 | rs2032582 | AA | Level 3 | 药效增强 |
| 多柔比星 | ABCB1 | rs1045642 | AA | Level 3 | 药效增强 |
| CYP2C19 | rs4244285 | AG | Level 3 | 药效增强；毒副作用增强 |
| 表柔比星 | GSTP1 | rs1695 | AG | Level 2A | 药效增强；毒副作用减弱 |
| 伊达比星 | ABCB1 | rs2032582 | AA | Level 3 | 药效增强 |
| **鬼臼素类** | 依托泊苷 | ABCB1 | rs1045642 | AA | Level 3 | 代谢减弱 |
| DYNC2H1 | rs716274 | GG | Level 2B | 毒副作用增强 |
| **抗雌激素类** | 他莫昔芬 | ABCB1 | rs1045642 | AA | Level 3 | 药效增强 |
| CYP2D6 | rs3892097 | CC | Level 2A | 药效增强；毒副作用增强 |
| **嘧啶类似物** | 卡培他滨 | ABCB1 | rs1045642 | AA | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| DPYD | rs3918290 | CC | Level 1A | 药物代谢增强；毒副作用减弱 |
| DPYD | rs55886062 | AA | Level 1A | 毒副作用减弱 |
| MTHFR | rs1801133 | GG | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| TYMS | rs183205964 | GG | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| MTHFR | rs1801131 | TT | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| DPYD | rs1801159 | CT | Level 3 | 毒副作用增强 |
| DPYD | rs2297595 | TT | Level 3 | 药效增强；毒副作用减弱；代谢增强 |
| CDA | rs3215400 | CC | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| 吉西他滨 | CDA | rs1048977 | CC | Level 3 | 代谢增强 |
| CDA | rs2072671 | AA | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| CDA | rs60369023 | GG | Level 3 | 药物代谢增强；毒副作用减弱 |
| RRM1 | rs1042858 | AG | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| RRM1 | rs183484 | AC | Level 3 | 药效减弱 |
| RRM1 | rs9937 | AG | Level 3 | 毒副作用减弱；药效增强 |
| 氟尿嘧啶 | ABCB1 | rs1045642 | AA | Level 3 | 毒副作用增强 |
| DPYD | rs67376798 | TT | Level 1A | 药物代谢增强；毒副作用减弱 |
| GSTP1 | rs1695 | AG | Level 2A | 药效增强 |
| MTHFR | rs1801133 | GG | Level 3 | 药效增强 |
| DPYD | rs1801159 | CT | Level 3 | 毒副作用增强 |
| DPYD | rs1801265 | AA | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| CYP2C19 | rs4244285 | AG | Level 3 | 毒副作用增强 |
| DPYD | rs2297595 | TT | Level 3 | 药效增强；毒副作用减弱；代谢增强 |
| MTHFR | rs1801131 | TT | Level 3 | 药效减弱；毒副作用减弱 |
| 替加氟 | DPYD | rs1801159 | CT | Level 3 | 毒副作用增强 |
| **烷化剂** | 环磷酰胺 | GSTP1 | rs1695 | AG | Level 2A | 药效增强；毒副作用减弱 |
| MTHFR | rs1801133 | GG | Level 2A | 毒副作用减弱 |
| CYP2C19 | rs4244285 | AG | Level 3 | 毒副作用增强；药效增强 |
| SOD2 | rs4880 | AA | Level 2B | 药效增强 |
| 噻替派 | GSTP1 | rs1138272 | CC | Level 3 | 药物代谢减弱 |
| **喜树碱类** | 伊立替康 | UGT1A1 | rs4148323 | GA | Level 2A | 毒副作用中等 |
| UGT1A1 | rs8175347 | (TA)6/(TA)6 | Level 2A | 毒副作用减弱 |
| C8orf34 | rs1517114 | CG | Level 2B | 毒副作用增强 |
| UGT1A9 | rs3832043 | TT | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| **活性代谢物** | SN-38 | UGT1A9 | rs3832043 | TT | Level 2B | 药物代谢增强 |
| **叶酸类似物** | 培美曲塞 | MTHFR | rs1801133 | GG | Level 3 | 药效增强 |
| TYMS | rs151264360 | del/del | Level 3 | 药效增强 |
| 甲氨蝶呤 | ABCB1 | rs1045642 | AA | Level 2A | 毒副作用增强 |
| MTHFR | rs1801133 | GG | Level 2A | 药效增强；毒副作用减弱 |
| SLCO1B1 | rs11045879 | TT | Level 2A | 药物代谢增强；毒副作用增强 |
| SOD2 | rs4880 | AA | Level 4 | 药效增强 |
| MTRR | rs1801394 | AG | Level 2B | 毒副作用增强 |
| MTHFR | rs1801131 | TT | Level 3 | 药效增强 |
| **长春花生物碱类** | 长春新碱 | ABCB1 | rs1045642 | AA | Level 3 | 药效增强 |
| **紫杉烷类** | 多西他赛 | ERCC2 | rs13181 | GT | Level 3 | 毒副作用增强 |
| EPHX1 | rs2234922 | AG | Level 4 | 药物代谢减弱 |
| 紫杉醇 | ABCB1 | rs1045642 | AA | Level 3 | 药效减弱；毒副作用增强 |
| CYP2C8 | rs10509681 | TT | Level 4 | 药物代谢增强 |
| CYP2C8 | rs11572080 | CC | Level 3 | 毒副作用减弱 |
| SOD2 | rs4880 | AA | Level 3 | 毒副作用增强 |
| ABCB1 | rs2032582 | AA | Level 3 | 药效增强 |
| ABCB1 | rs1045642 | AA | Level 3 | 药效减弱；毒副作用增强 |
| **芳香化酶抑制剂** | 来曲唑 | CYP19A1 | rs4646 | CC | Level 3 | 药效减弱（绝经后） |
| 阿那曲唑 | CYP19A1 | rs4646 | CC | Level 2B | 药效减弱（绝经前）/药效增强（绝经后） |
| ABCB1 | rs2032582 | AA | Level 3 | 药物代谢减弱（绝经后） |

备注：

1. 检测位点(rs号)：NCBI里对所有提交的SNP进行分类考证之后都会给出一个rs号(也可称作参考SNP)并给出SNP的具体信息，包括前后序列、位置信息以及分布频率。

2. 证据等级(Level)的划分依据PharmGKB数据库：

1A：注释基于被医学会认可的指南或经某些重大卫生系统认可的结论。

1B：注释基于多项有统计学显著性差异的研究。

2A：注释基于多项得到重复的研究，故药效关系很有可能是有意义的。

2B：注释基于多项得到重复的研究，但某些研究可能无显著性统计学差异或样本数量少。

3：注释仅基于1项有显著差异的研究(未得到重复)或缺乏明显药效关联性的多项研究。

4：注释仅基于少量病例、非权威研究或体外的分子功能研究。

暂无提示：表示受检者携带的基因型尚未见研究报道。

NA：无等级划分。

**七、遗传性肿瘤基因检测结果解析**

**7.1 遗传性肿瘤基因变异解析**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **突变信息** | **合子类型** | **gnomAD MAF** | **ACMG变异评级** | **遗传模式** |
| 本次在检测范围内未检测到相关基因的已知致病或可能致病胚系变异 | | | | | |

备注：胚系变异是指在胚胎发育时已经携带的变异，存在于生殖细胞内具有遗传性，构成人与人的遗传多样性，人体的所有细胞均应带有一致的胚系突变；但并非所有胚系突变具有致病性。胚系突变致病性的判断参照美国医学遗传学和基因组学学院（American College of Medical Genetics and Genomics， ACMG）相关指南，分为5级，分别为“致病的”、 “可能致病的”、“意义不明确的”、“可能良性的”和“良性的”。遗传方式：AR表示常染色体隐性遗传，AD表示常染色体显性遗传。

**7.2 遗传性肿瘤发生风险评估**

针对72个肿瘤遗传相关基因进行点突变、小片段插入和缺失等胚系变异检测，以预测多种肿瘤的遗传风险。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **表型** | **遗传方式** | **检测结果** |
| **BRCA1** | 遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **BRCA2** | 遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **TP53** | Li-Fraumeni综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **STK11** | Peutz-Jeghers 综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **MLH1** | lynch综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **MSH2** | lynch综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **MSH6** | lynch综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **PMS2** | lynch综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **EPCAM** | lynch综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **APC** | 家族性腺瘤性息肉病 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **MUTYH** | MUTYH相关息肉病 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **BMPR1A** | 幼年性息肉病 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **SMAD4** | 幼年性息肉病 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **VHL** | 希佩尔·林道综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **RET** | 多发性内分泌肿瘤2型/ 家族性甲状腺髓样癌 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **PTEN** | PTEN错构瘤综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **RB1** | 视网膜母细胞瘤 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **SDHD** | 遗传性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **SDHC** | 遗传性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **SDHB** | 遗传性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **WT1** | 肾母细胞瘤 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **NF2** | 神经纤维瘤病2型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **ATM** | 共济失调毛细血管扩张症 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **CDH1** | 遗传性弥漫性胃癌 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **CHEK2** | 乳腺癌易感性 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **NF1** | 神经纤维瘤病1型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **PALB2** | 范可尼贫血 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **RAD51C** | 范可尼贫血；  遗传性乳腺癌/卵巢癌 | AR/AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **RAD51D** | 遗传性乳腺癌/卵巢癌 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **BARD1** | 乳腺癌易感 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **BRIP1** | 乳腺癌易感；范可尼贫血 | AD/AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **CDKN2A** | 皮肤恶性黑色素瘤易感性2型；黑色素瘤-星形细胞瘤综合征；黑色素瘤-胰腺癌综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **NBN** | 遗传性乳腺癌 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **CDK4** | 皮肤恶性黑色素瘤易感性3型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **PDGFRA** | GIST-plus综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **KIT** | 遗传性胃肠道间质瘤 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **FH** | 遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **MET** | 乳头状肾细胞癌1型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **PTCH1** | 基底细胞痣综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **SMARCB1** | 横纹肌瘤易感综合征1型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **FANCA** | 范可尼贫血 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **FANCC** | 范可尼贫血 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **FANCG** | 范可尼贫血 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **FANCL** | 范可尼贫血 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| [**FANCD2**](https://mirror.omim.org/entry/613984) | 范可尼贫血 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| [**FANCF**](https://mirror.omim.org/entry/613897) | 范可尼贫血 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| [**RAD51**](https://mirror.omim.org/entry/179617) | 范可尼贫血 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| [**ERCC4**](https://mirror.omim.org/entry/133520) | 范可尼贫血；  着色性干皮症 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **BLM** | Bloom综合征 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **ERCC2** | 着色性干皮症 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **BAP1** | 肿瘤易感性综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **CDKN1B** | 多发性内分泌腺瘤病IV型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **MSH3** | 家族性腺瘤性息肉病4型 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **POLD1** | 结肠直肠癌易感性10型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **POLE** | 结直肠癌易感性12型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **SDHA** | 副神经节瘤5型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **TSC1** | 结节性硬化症1型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **TSC2** | 结节性硬化症2型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **CEBPA** | CEBPA基因突变的家族性急性髓性白血病 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **HRAS** | Costello综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **BRAF** | 心面皮肤综合征1型；Noonan综合征7型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **PTPN11** | Noonan综合征1型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **KRAS** | 心面皮肤综合征2型；Noonan综合征3型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **MAP2K1** | 心面皮肤综合征3型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **MAP2K2** | 心面皮肤综合征4型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **NRAS** | Noonan综合征6型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **RAF1** | Noonan综合征5型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **EP300** | Rubinstein-Taybi综合征2型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **DNMT3A** | Tatton-Brown-Rahman综合征 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **ETV6** | 血小板减少症5型 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **SMO** | Pallister-Hall样综合征 | AR | 未检测到已知致病或可能致病变异 |
| **STAT3** | 婴儿发病型多系统自身免疫病 | AD | 未检测到已知致病或可能致病变异 |

**备注：**

本报告只列出已知的“致病的”和“可能致病的”的胚系突变，胚系突变临床意义判读来源于ClinVar数据库注释结果，并参照美国医学遗传学和基因组学学院（American College of Medical Genetics and Genomics， ACMG）相关指南，分为5级，分别为“致病的”、 “可能致病的”、“意义不明确的”、“可能良性的”和“良性的”。胚系突变是指在胚胎发育时已经携带的突变，存在于生殖细胞内具有遗传性，构成人与人的遗传多样性，人体的所有细胞均应带有一致的胚系突变；但并非所有胚系突变具有致病性。如某个基因与多种综合征相关，则报告只列出与肿瘤发生相关的代表性综合征。遗传方式：AR表示常染色体隐性遗传，AD表示常染色体显性遗传。XLR表示X连锁隐性遗传

**7.3遗传性肿瘤相关注释**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 遗传性肿瘤综合征 | 相关肿瘤 | 疾病介绍 |
| 遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征 | 卵巢癌；乳腺癌；输卵管癌；前列腺癌、胰腺癌 | 遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征是一种遗传性癌症易感综合征，其特征男性及女性患乳腺癌和卵巢癌（包括输卵管和原发性腹膜癌）的风险都有所上升，其他肿瘤比如前列腺癌、胰腺癌以及黑色素瘤的原发率在携带BRCA2 致病突变的个体中也有所上升。具体的肿瘤风险根据HBOC由BRCA1还是BRCA2导致，存在轻微的差别。通过遗传性的分子测试，可以确认家系是否具有BRCA1或BRCA2的 杂合的致病突变，为 常染色体显性遗传，大部分有BRCA1或BRCA2的个体的致病基因突变来自他们的父亲或者母亲。然而，由于不完全的外显率、肿瘤发展的年龄差异、预防性手术降低了肿瘤风险，不是所有携带BRCA1或BRCA2的个体都有患癌的父亲或母亲。 携带BRCA1或BRCA2致病基因的个体的后代有50%的概率遗传这一突变。如果已知家族中有增加的患癌风险，可以在怀孕时对胎儿进行 产前检查。但是诊断胎儿是否患有成年才会发病的疾病并不常见，需要慎重的遗传咨询。 |
| Li-Fraumeni综合征 | 肺癌；骨肉瘤；结直肠癌；乳腺癌；神经肿瘤；肾上腺肿瘤；血液肿瘤；脂肪肿瘤 | Li-Fraumeni综合征（LFS）是一种癌症易感综合征，主要涉及与下列肿瘤发生：软组织肉瘤、骨肉瘤、绝经前乳腺癌、脑肿瘤、肾上腺皮质癌（ACC）和白血病。 此外，多种其他肿瘤也可发生。LFS相关癌症通常发生在儿童期或青年期，幸存者患多种原发性癌症的风险增加。LFS的诊断建立只需患者符合既定临床标准或检出TP53胚系致病性变异，而不管家族癌症病史。 至少70%的临床诊断病例可检出TP53胚系致病变异，TP53是迄今为止唯一确定与LFS明确相关的基因。 |
| Peutz-Jeghers综合征 | 胆囊癌；睾丸癌；宫颈癌；卵巢癌；膀胱癌；乳腺癌；胃癌 | 黑斑息肉综合征 （Peutz-Jeghers syndrome, PJS） 是一种以胃肠道多发性息肉、皮肤黏膜色素沉着、患癌倾向为特征的常染色体显性遗传病。PJ 型错构瘤性息肉在小肠最常见 （发生率高低依次为： 空肠、回肠和十二指肠），但是也可出现在胃、大肠以及胃肠外（包括肾盂、支气管、胆囊、鼻道、膀胱以及输尿管）。胃肠道息肉可以导致慢性出血和贫血，还可 以引起反复发作的肠梗阻和肠套叠，从而需要反复行剖腹手术和肠切除术。在儿童期出现皮肤黏膜色素沉着，表现为 嘴、眼、鼻孔、肛周以及颊粘的现深蓝色至深褐色斑，手指色素沉着斑常见，这种斑在青春期和成年期可消退。黑斑息肉综合征患者发生多种恶性上皮肿瘤（结肠、 胃、胰腺、乳腺以及卵巢癌）的风险增加。女性具有患环管状性索间质肿瘤（sex cord tumors with annular tubules, SCTAT）的风险，包括良性卵巢肿 瘤、宫颈恶性腺瘤以及罕见的侵袭性肿瘤。男性偶尔会患分泌雌激素的睾丸大细胞钙化型支持细胞瘤（large calcifying Sertoli cell tumors, LCST），如果未经治疗，可能会导致男子女性乳腺发 育，骨龄提前以及身材矮小。 黑斑息肉综合征的诊断基于临床症状，可通过分子遗传学检测鉴定 STK11的杂合 致病性变异确诊并行家系研究。 |
| lynch综合征 | 胆管癌；结直肠癌；子宫肿瘤；胃癌 | 遗传性非息肉病性结直肠癌（Lynch综合征）可由DNA错配修复基因（ MLH1、MSH2、MSH6、PMS2或EPCAM）的致病性突变导致。林奇综合症的特征在于大肠癌（CRC）以及子宫内膜癌，胃癌，卵巢癌，小肠癌，肝胆道癌，泌尿道癌，脑癌和皮肤癌的风险增加。在患有Lynch综合征的人中，以下癌症终生风险为：CRC：52％-82％（诊断时的平均年龄44-61岁）；女性子宫内膜癌： 25％-60％（诊断时的平均年龄48-62岁）；胃癌： 6％-13％（诊断时平均年龄56岁）；卵巢癌： 4％-12％（诊断时的平均年龄为42.5岁；约30％的患者诊断年龄小于40岁）。Lynch综合征以常染色体显性方式遗传。大多数被诊断患有Lynch综合征的人都是从父母遗传下来的。然而，由于外显不全，癌症发展的年龄不同，因进行筛查或预防性手术而导致癌症风险降低，并非所有携带林奇综合征相关基因致病性变异的人的父母都患有癌症。Lynch综合征患者的每个孩子都有50％的几率遗传该致病性变异。如果已知家族中的致病变异，则可以对风险较高的孕妇进行产前诊断。 |
| 家族性腺瘤息肉病 | 肝癌；骨癌；甲状腺癌；结直肠癌；颅咽管瘤；神经肿瘤；肾上腺肿瘤；胃癌；胰腺癌 | 家族性腺瘤性息肉病是一种常染色体显性遗传性疾病。主要病理变化是大肠内广泛出现数十到数百个大小不一的息肉，严重者从口腔一直到直肠肛管均可发生息肉，息肉数量可达数千个。息肉自黄豆大小至直径数厘米不等，常密集排列，有时成串、成簇。发病初期无明显症状，随着息肉的增多、增大，患者可出现腹部不适、腹痛、大便带血或带黏液、大便次数增多等表现。家族性腺瘤性息肉病如不予治疗，不可避免地出现癌变，且可表现为同时多原发性肠癌。 |
| 幼年性息肉病 | 结直肠癌；胃癌；胰腺癌 | 幼年性息肉病综合征（Juvenile polyposis syndrome，JPS）的特征是胃肠道（gastrointestinal，GI）易发生错构瘤性息肉，尤其是胃、小肠、结肠和直肠。术语“幼年性”是指息肉的类型，而不是息肉的发病年龄。大多数 JPS个体到20岁时已有息肉，一些人可能在一生中只有4-5个息肉，而同一家族中的其他人可能有 100个以上。如果息肉未经治疗，可能导致出血和贫血。大多数幼年性息肉是良性的，然而可能发生恶变。 JPS家族患胃肠道肿瘤的风险为9％-50％，多为结肠癌，但是也有胃、上消化道和胰腺肿瘤的报道。大多数SMAD4致病性变异 个体患有JPS和遗传性出血性毛细血管扩张症 ( JPS and hereditary hemorrhagic telangiectasia，JPS/HHT) 联合综合征。先证者诊断JPS基于以下任何一条：超过五个结直肠幼年性息肉；遍及胃肠道的多发幼年性息肉；任何数量的幼年性息肉和幼年性息肉家族史。若临床特征不具有结论性，在SMAD4 或BMPR1A基因中中检出杂合致病性变异可确诊。 |
| 希佩尔·林道综合征 | 脑部肿瘤；肾癌；血管肿瘤 | 希佩尔·林道综合征又称von Hippel-Lindau综合征（VHL综合征），即CNS血管母细胞瘤合并肾脏或胰腺囊肿、嗜铬细胞瘤、肾癌以及外皮囊腺瘤等疾病。VHL 综合征表现为一系列的病变，基本组成分为两部分：①视网膜、脑干、小脑或脊髓的血管母细胞瘤；②腹腔脏器病变(嗜铬细胞瘤、肾囊肿或肾细胞癌、胰腺囊肿等)。 |
| 家族性甲状腺髓样癌 | 甲状腺髓样癌 | 家族性甲状腺髓样癌属于多发性内分泌肿瘤2型（MEN 2），MEN 2包括以下表型：MEN 2A，FMTC（家族性甲状腺髓样癌）和MEN 2B。所有这三种表型都涉及发展甲状腺髓样癌（MTC）的高风险。MEN 2A和MEN 2B涉及嗜铬细胞瘤的风险增加；MEN 2A会增加甲状旁腺腺瘤或增生的风险。MEN 2B的其他功能包括嘴唇和舌头的粘膜神经瘤，嘴唇增宽的独特相，胃肠道神经节神经瘤病。MTC通常发生在MEN 2B的儿童早期，MEN 2A的成年早期和FMTC的中年。RET基因致病性变异可导致多发性内分泌肿瘤2型，其中新发（de novo） 致病变异的可能性在MEN 2A中为5％或更少，在MEN 2B的中为可能为50％左右。 |
| 多发性内分泌肿瘤2型 | 甲状腺髓样癌；胃肠道肿瘤 | 多发性内分泌肿瘤2型（MEN 2）包括以下表型：MEN 2A，FMTC（家族性甲状腺髓样癌）和MEN 2B。所有这三种表型都涉及发展甲状腺髓样癌（MTC）的高风险。MEN 2A和MEN 2B涉及嗜铬细胞瘤的风险增加；MEN 2A会增加甲状旁腺腺瘤或增生的风险。MEN 2B的其他功能包括嘴唇和舌头的粘膜神经瘤，嘴唇增宽的独特相，胃肠道神经节神经瘤病。MTC通常发生在MEN 2B的儿童早期，MEN 2A的成年早期和FMTC的中年。RET基因致病性变异可导致多发性内分泌肿瘤2型，其中新发（de novo） 致病变异的可能性在MEN 2A中为5％或更少，在MEN 2B的中为可能为50％左右。 |
| PTEN错构瘤综合征 | 甲状腺癌；结直肠癌；乳腺癌；肾癌；子宫肿瘤 | PTEN 错构瘤综合征（PTEN hamartoma tumor syndrome，PHTS）包括： 多发性错构瘤综合征 （Cowden syndrome，CS）， Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征 （Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, BRRS），PTEN相关变形综合征（PTEN-related Proteus syndrome, PS）以及变形样综合征。CS是一种多发性错构瘤综合征，具有甲状腺，乳腺和子宫内膜良性和恶性肿瘤的高风险。受累个体常在20多岁出现巨头畸形，毛囊瘤和乳头状丘疹。CS患者患乳腺癌的终生风险是85％，平均诊断年龄在38到46岁之间。甲状腺癌的终生风险（通常为滤泡型，罕见乳头状，但没有甲状腺髓样癌）约为35％。子宫内膜癌的风险可能接近28％。BRRS是一种先天性 疾病，以巨头畸形，肠道错构瘤性息肉，脂肪瘤以及阴茎色素斑为特征。PS是一种复杂、高度异质性的疾病，涉及多组织的先天畸形和错构瘤性过度生长，以及结缔组织痣、表皮痣和骨质增生。变形样综合征未定义，但是指具有显著PS临床特征但不符合PS诊断标准的个体。可通过分子遗传学检测鉴定先证者 PTEN 杂合胚系致病性变异，从而确定PHTS的诊断。 |
| 视网膜母细胞瘤 | 视网膜肿瘤 | 视网膜母细胞瘤（Retinoblastoma, Rb）是一种发生于儿童的发育中的视网膜的恶性肿瘤， 通常发生在5岁前。视网膜母细胞瘤从含有两个RB1基因拷贝都有癌症易感变体的细胞发育而来。视网膜母细胞瘤可以是单灶性或多灶性的。大约60%的患者有单侧视网膜母细胞瘤，他们的平均的确诊年龄是24个月。大约40%的患者有双侧视网膜母细胞瘤， 平均诊断年龄是15个月。遗传性视网膜母细胞瘤呈常染色体显性遗传，遗传性视网膜母细胞瘤患者也具有更高的发生非眼部肿瘤的风险。视网膜母细胞瘤的诊断通常是通过间接的眼底镜检来确定。影像学检查可以用来辅助诊断和肿瘤分期。遗传性视网膜母细胞瘤的诊断需要确认一个患有视网膜母细胞瘤或者视网膜瘤，以及有视网膜母细胞瘤家族史的先证者，或者在 RB1中检测到胚系致病性变异。 |
| 肾母细胞瘤 | 肾母细胞瘤 | Wilms肿瘤（肾母细胞瘤）是肾脏的一种胚胎恶性肿瘤，是儿童期最常见的肾脏肿瘤。发病率为10,000分之一，诊断中位年龄为3至4岁。它通常表现为原本健康的孩子的腹部出现肿块，25％-30％的患病儿童可见腹部疼痛，发烧，贫血，血尿和高血压。Wilms肿瘤患者中约有5％-10％患有双侧或多中心肿瘤。具有威尔姆斯肿瘤易感性的个体中，双侧受累的患病率高于没有遗传易感性的个体。在10％〜15％的患Wilms肿瘤的个 体 中，据认为其原因是胚胎早期发生的胚系致病性变异体或 表观遗传学改变（11p15相 关的Wilms肿瘤 ）。 这些可能与也可能不与已知的先天性畸 形综合征或遗传性癌症综合征相关。大约1％-2％的患Wilms肿瘤的个体 有至少一个亲属也被诊断出Wilms肿瘤（ 家族性 Wilms肿瘤）; 然而，尽管在某些家族中已鉴定出可能有致 病性的胚系变 异体，但这对于大多数个体而言仍是未知的。在Wilms肿瘤个体中，最常报道的胚系遗 传和表观遗传变异体涉及WT1基因和11p15.5 位点 。 其它基因中越来越多的变异体也已见报道。 |
| 遗传性弥漫型胃癌 | 胃癌；乳腺癌 | 遗传性弥漫型胃癌是一种常染色体显性遗传综合征，特征是在较年轻时发生弥漫型（印戒细胞）胃癌。在 30%-50% 的病例中发现存在 CDH1 基因（编码细胞粘附分子 E-Cadherin）截断突变。该综合征患者在整个生命过程中，至 80 岁发生胃癌的风险概率预计男性为 67%，女性为 83%。诊断胃癌的平均年龄为 37 岁。携带 CDH1 突变的女性患小叶型乳腺癌的风险较高。 |
| 共济失调毛细血管扩张症 | 乳腺癌 | 共济失调毛细血管扩张症又称Louis-Bar综合征，属常染色体隐性遗传。临床表现为进行性小脑共济失调，毛细血管扩张，反复呼吸道感染。ATM基因中的致病性或可能的致病性变体可能增加患乳腺癌的风险。一项包括19项研究的荟萃分析显示，患有ATM致病性或可能致病性变体的个体，其乳腺癌的累积终生风险在50岁时为6%，在80岁时为33%。经典的共济失调毛细血管扩张症（A-T）特点是1岁-4岁间开始的进行性小脑共济失调，眼球运动障碍，手足徐动症，结膜的毛细血管扩张，免疫缺陷，频 繁感染，恶性肿瘤高风险，尤其是白血病和淋巴瘤。先证者诊断可以通过 检测双等位基因（ 纯合子或 复合杂合子） ATM致病突变的存在，或者通过免疫印迹法确定ATM蛋白缺失或减少来确认。 |
| 范可尼贫血症 | 血液肿瘤；头颈部肿瘤，皮肤肿瘤，胃肠道肿瘤；泌尿生殖道肿瘤 | 范可尼贫血（FA)表现为先天性畸形, 骨髓衰竭及恶性肿瘤的易感性。 大约75％的受累的个体存在以下一种或多种躯体异常：身材矮小，皮肤色素沉着异常，四肢的骨骼畸形，小头畸形以及眼科和泌尿生殖道异常。通常在10岁之前出现进行性骨髓衰竭，最初伴有血小板减少症或白细胞减少症进展至全血细胞减少。据统计，患者在50岁之前 ，急性髓细胞白血病的发病率为13％；而实体肿瘤，特别是头颈部，皮肤，胃肠道和泌尿生殖道肿瘤在FA患者中常见。范可尼贫血（FA）可以 常染色体隐性遗传， 常染色体显性遗传（RAD51相关FA）或 X-linked方式（FANCB相关FA）遗传。 |
| 横纹肌瘤易感综合征 | 横纹肌瘤 | 横纹肌瘤易感综合征（RTPS）的特征是，发生横纹肌瘤的风险显著增加–罕见且高度侵袭性的恶性肿瘤主要发生在3岁以下的婴儿和儿童中。横纹肌瘤几乎可以发生在任何解剖位置，通常发生在中枢神经系统中（即原发性不典型畸胎样/横纹肌样瘤[AT / RT]）；超过50％发生小脑中。其他常见部位包括肾外恶性横纹肌瘤（例如头颈部横纹肌瘤，椎旁肌，肝，膀胱，纵隔，腹膜后，骨盆和心脏）（eMRT），肾横纹肌瘤（RTK）和卵巢小细胞癌（高钙血症型）。具有RTPS的个体通常在12个月大之前出现肿瘤，表现出侵略性的临床行为。 RTPS的诊断是建立在具有横纹肌瘤和/或横纹肌瘤家族史和/或多种SMARCA4或SMARCB1缺陷性肿瘤（同步或异时）的先证者 中，分子遗传学检测鉴定出在SMARCA4或SMARCB1胚系杂合的致病性变异 。 |
| 神经纤维瘤病1型 | 视神经胶质瘤；脑肿瘤；恶性周围神经鞘膜瘤 | 神经纤维瘤1型(Neurofibromatosis 1, NF1) 以多发性的牛奶咖啡斑、腋窝和腹股沟雀斑、多发性皮肤神经纤维瘤、虹膜错构瘤为特征。有50%以上的患者存在学习障碍。其他虽不太常见但可能更为严重的表现包括： 丛状神经纤维瘤、视神经和其他中枢神经系统胶质瘤，恶性周围神经鞘膜瘤，脊柱侧弯、胫骨发育不良，和血管病变。 除良性神经纤维瘤外，NF1儿童患者最常见的肿瘤是视神经胶质瘤和脑肿瘤，恶性周围神经鞘膜瘤是NF1相关的最常见的恶性肿瘤，发生在约10%的NF1患者中。NF1基因的杂合性变异可导致神经纤维瘤1型的发生。 |
| 神经纤维瘤病2型 | 双侧前庭神经鞘瘤；脑膜瘤；室管膜瘤；星形细胞瘤 | 神经纤维瘤病2型（NF2）的特点是双侧前庭神经鞘瘤伴随耳鸣、听力损失和平衡功能障碍等症状。平均发病年龄是18至24岁。几乎所有患者在30岁 前发生双侧前庭神经鞘瘤。其他肿瘤如颅神经及周围神经鞘瘤、脑膜瘤、室管膜瘤、及罕见的星形细胞瘤也可能发生。最常见的眼部表现有后囊下晶状体混浊，但很少发展成明 显的白内障, 这可能是NF2初期特征。儿童期单一性神经病变如持久的颜面神经麻痹、斜视（第三神经麻 痹），或手/足下垂被越来越多地认识到。NF2基因的致病突变是已知引发神经纤维瘤病2型的唯一遗传病因。 |
| 基底细胞痣综合征 | 基底细胞癌；卵巢癌；皮肤癌；神经肿瘤 | 基底细胞痣综合征是由PTCH1基因的突变引起的，其特征是存在于20年代开始的多发性颌骨角化囊囊和20年代开始的多发性基底细胞癌。大多数患有避免性基底细胞癌综合征的个体都存在身体特征，例如大头畸形，额头凸起，面部粗大特征，面部和骨骼异常。较少见的特征包括心脏纤维瘤（2％），卵巢纤维瘤（20％），成髓细胞瘤（原始神经外胚层肿瘤； 5％）。 |
| 乳头状肾细胞癌1型 | 肾肿瘤 | 乳头状肾细胞癌1型的特点是发展为多发性双侧乳头状肾肿瘤，遗传方式为外显率不完全的常染色体显性遗传。 |
| 遗传性胃肠道间质瘤 | 胃癌；肠癌；食管癌； | 胃肠道间质瘤是在胃肠道中发现的间充质肿瘤，起源于Cajal间质细胞，Cajal是调节消化道蠕动的起搏器细胞。大约70％的GISTs在胃中发生，在小肠中20％，在食道，结肠和直肠中不到10％。主要发病年龄在40至70岁，但在极少数情况下，年轻的人，也可能会出现。GISTs还被视为多种综合征的特征，例如神经纤维瘤病1和GIST-plus综合征。 |
| Noonan综合征 | 神经肿瘤；血液肿瘤 | Noonan综合征的特点是相貌特征、身材矮小、先天性心脏缺陷、发育迟缓。其他的发现包括宽或蹼状的颈部，不寻常的胸廓，上隆突和下漏斗胸，隐睾症，各种凝血缺陷，淋巴管发育不良和眼部异常。患有Noonan综合征且PTPN11中有种系致病变异的个体易患儿童白血病。一般而言，Noonan综合征的JMML病程较为温和。有研究对632名分子确诊的NS患者分析，发现了4例JMML，2例脑肿瘤，2例ALL和1例神经母细胞瘤，并计算了儿童期癌症的标准化发病率比率为8.1，患有NS的个体患儿童期癌症的风险比没有NS的个体高8倍。 |
| Costello综合征 | 膀胱癌；横纹肌肉瘤；神经母细胞瘤 | Costello综合征为常染色体显性遗传病，Costello综合征的特点因严重的生后进食困难而难以在婴儿期存活；身材矮小；发育迟缓或智力残疾；面部粗陋（厚唇，大嘴巴，饱满的鼻 头）；头发卷曲、稀疏或纤细；皮肤松弛、柔软，手脚掌有深褶纹；颜面和肛周乳头状瘤；肌张力低下和关节松弛，手腕和手指向尺侧偏斜；Achilles跟腱 过紧；心 脏表现包括：心肌肥厚（通常是典型肥厚型心肌病[HCM]），先天性心脏病（通常是肺动脉瓣膜狭窄），心律失常（通常是室性心动过速，尤其是心房 节律紊乱/多源性心房心动过速或异位心房心动过速）。典型的表现包括相对的或绝对的巨头畸形，生后小脑的过度生长可能导致 chiari I 畸形的发生并伴有脑积水或脊髓空洞症等。Costello综合征患者中大约有15%有患恶性肿瘤的风险，包括横纹肌肉瘤和儿童的神经母细胞瘤和青少年的膀 胱移行细胞癌。HRAS基因是目前已知的与Costello综合征相关的唯一基因，80%-90%的临床诊断患者携带该基因的致病错义突变。如果没有发现 HRAS基因的致病性变异，应重新考虑是否诊断为Costello综合征，另有可能是Ras/MAPK途径中的其它综合征。 |
| GIST-plus综合征 | 胃肠道间质瘤 | GIST-plus综合征是一种常染色体显性遗传疾病，可导致胃肠道间质瘤、炎性纤维性息肉或肌瘤的不完全外显，有些患者的面部和皮肤粗糙、手脚宽大和牙齿早失。 |
| 着色性干皮症 | 基底细胞癌；鳞状细胞癌；黑色素瘤 | 着色性干皮症的特征是对太阳敏感（在大约60％的受影响个体中，严重的晒伤并起泡，持续性红斑），大多数受影响的个体在两岁之前都有明显的雀斑状色素沉着; 阳光引起的眼睛受累（畏光，角膜炎，眼睑皮肤萎缩）；阳光引起的皮肤肿瘤（基底细胞癌，鳞状细胞癌，黑色素瘤）的风险大大增加。 |
| 遗传性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 | 副神经节瘤；嗜铬细胞瘤 | 遗传性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤（PGL/PCC）综合征的特点是副神经节瘤（肿瘤发生于从颅底到骨盆沿椎旁轴分布的神经内分泌组织）和嗜铬细胞瘤（局限于肾上腺髓质的副神经节瘤）。交感神经副神经节瘤导致儿茶酚胺过量；副交感神经副神经节瘤通常是非分泌性的。肾上腺外副交感神经副神经节瘤主要位于颅底和颈部，有时也位于上纵隔，大约95%的此类肿瘤是非分泌性的。相反，交感神经肾上腺外副神经节瘤通常局限于下纵隔、腹部和骨盆，并且通常是分泌性的。嗜铬细胞瘤起源于肾上腺髓质，通常导致儿茶酚胺过量。PGL/PCC的症状是由肿块效应或儿茶酚胺高分泌引起的（例如，持续或阵发性血压升高、头痛、阵发性大量出汗、剧烈心悸、苍白、恐惧或焦虑）。肾上腺外交感神经副神经节瘤比嗜铬细胞瘤更容易发生转移性疾病。对于患有多发性、多灶性、复发性或早发性副神经节瘤或嗜铬细胞瘤和/或有副神经节瘤或嗜铬细胞瘤家族史的个体，可通过鉴定MAX、SDHA、SDHAF2、SDHB、SDHC、SDHD或TMEM127中的胚系杂合子致病性变异来确诊。 |
| 心面皮肤综合征 | 血液肿瘤 | 心面皮肤综合征（CFC）的特征是特征是心脏异常（肺动脉狭窄和其他瓣膜发育不良、间隔缺损、肥厚性心肌病、心律失常）、独特的颅面外观和皮肤异常（包括干燥、角化过度、鱼鳞病、毛状角化病、卵黄囊性角化病、，湿疹、色素痣、血管瘤和掌跖角化过度）。头发通常稀疏、卷曲、细密或浓密、毛茸茸或易碎；睫毛和眉毛可能缺失或稀疏。指甲可能营养不良或生长迅速。在所有受影响的个体中都可以看到某种形式的神经和/或认知延迟（从轻度到重度）。在某些研究中已报告了肿瘤相关，少数个体发生急性淋巴细胞白血病、大B细胞淋巴瘤以及免疫受损的个体中发生的的肝母细胞瘤。与CFC综合征相关的四个基因为BRAF（~75%）、MAP2K1和MAP2K2（~25%）和KRAS（<2%）。 |
| 结节性硬化症 | 皮肤癌；中枢神经系统肿瘤；肾癌 | 结节性硬化症（TSC）涉及皮肤异常（ 皮肤色素脱失斑，面部血管纤维瘤，鲨革斑，前额斑块，甲周纤维瘤）;脑（皮质发育不良，室管膜下结节和室管膜下巨细胞星形细胞瘤[SEGAs]，癫痫发作，智力残疾/发育迟缓，精神疾病）;肾（血管平滑肌脂肪瘤，囊肿，肾细胞癌）;心脏（横纹肌瘤，心律失常）肺（肺部淋巴管肌瘤病[LAM]）。中枢神经系统肿瘤是发病率和死亡率的主要原因;肾脏疾病是早逝的第二大原因。在符合TSC临床诊断标准的75％-90％的个体中鉴定出杂合致病性变异。在可以鉴定出致病性变异的患者中，TSC1中的致病变异发现率为31％，TSC2中的致病变异发现率为69％。 |
| Tatton-Brown-Rahman综合征 | 血液肿瘤 | Tatton-Brown-Rahman综合征的特征是身材高大，面部表情独特和智力低下。一些患者如携带DNMT3A R882残基对急性髓性白血病有更高的易感性。 |
| 血小板减少症5型 | 血液肿瘤 | 血小板减少症5型是常染色体显性遗传疾病，其特征在于血小板数量减少和出血倾向。受影响的个体对血液系统恶性肿瘤的发展以及对实体瘤的易感性增加。血小板减少症通常在儿童早期就很明显，有发展成恶性肿瘤的可能。 |
| 先天性角化不良症 | 血液肿瘤；实体瘤 | 先天性角化不良症(DC)是一种端粒生物学功能紊乱的疾病,其典型的三联征有指甲发育不良、上胸部和/或颈部的花边网状色素沉着以及口腔粘膜白斑。经典的三联征不一定在所有的患者中出现。 DC患者患进行性骨髓衰竭（BMF），骨髓增生异常综合征（MDS）或急性髓细胞性白血病（AML），实体瘤（通常是头颈部鳞状细胞癌或肛门生殖器癌）和肺纤维化的风险增加。其他疾病还包括：不仅限于上胸部和颈部的异常色素沉着变化，眼部异常（溢泪、睑缘炎、稀疏睫毛、睑外翻、睑内翻、倒睫）和牙齿异常（龋齿、牙周病、牛牙症）。尽管大多数DC患者具有正常的精神运动发育和神经功能，但是在出现小脑发育不全综合征（Hoyrara Hreidarsson syndrome）和双侧渗出性视网膜病合并颅内钙化（Revesz综合征）两种情况的患者中存在显著的发育延迟。 DC疾病的发病和进展临床异质性大，最轻的患者只有极少的体表特征和正常的骨骼功能，而最严重的是那些具有诊断性三联征和早发性BMF的患者。已知ACD、CTC1、DKC1、NHP2、NOP10、PARN、RTEL1、TERC、TERT、TINF2和WRAP53基因的致病突变是引起DC疾病并导致非常短的端粒的原因。大约70％符合DC临床诊断标准的个体已经鉴定出这11种基因之一的致病变异。 |
| 遗传性淋巴水肿1型 | 乳头状瘤 | 遗传性淋巴水肿特点是下肢淋巴水肿，在出生时（或出生前）或在出生后不久出现足部水肿。偶尔会在以后的生活中发展。水肿的严重程度显示出家族间和家族内的变异性。肿胀通常是双侧的，但也可以是不对称的。水肿的程度可以进展，但在某些情况下可以改善，特别是在早期。其他相关的特征包括鞘膜积液（男性占37%）、静脉突出（23%）、脚趾甲隆起（14%）、乳头状瘤病（10%）和男性尿道异常（4%）。蜂窝织炎，可损害淋巴管，发生在约20%的受累个人，感染的可能性明显高于男性比女性。FLT4（VEGFR3）是已知与该病相关的唯一基因。 |
| Pallister-Hall样综合征 | 脑肿瘤 | Pallister-Hall样综合征（PHLS）是一种临床表型多样的常染色体隐性遗传疾病。患者多表现为轴后多指畸形以及下丘脑错构瘤、心脏和骨骼异常以及颅面部畸形，先天性巨结肠，另有家族病例报道一患者脑部发现下丘脑成纤维细胞瘤。 |
| 婴儿发病型多系统自身免疫病 | 血液肿瘤 | 婴儿发病型多系统自身免疫病的特点是儿童早期发病的影响多器官的自身免疫性疾病。常见表现包括胰岛素依赖性糖尿病和自身免疫性肠病，或腹腔疾病，以及自身免疫性血液病。其他特征包括身材矮小和非特异性皮炎。更多的可变特征包括甲状腺功能减退、自身免疫性关节炎和青春期延迟。有些患者可能会出现反复感染，对T细胞大颗粒淋巴细胞白血病易感性增加。 |

**八、检出变异总表**

**8.1体细胞变异结果汇总**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **转录本编号** | **核苷酸变化** | **氨基酸变化** | **外显子位置** | **变异类型** | **突变丰度/拷贝数** |
| **KMT2D** | NM\_003482.3 | c.11864T>A | p.L3955Q | exon39 | 错义突变 | 1.35% |
| **GEN1** | NM\_001130009.1 | c.1798G>T | p.A600S | exon14 | 错义突变 | 61.27% |
| **FBXW7** | NM\_033632.1 | c.336T>G | p.D112E | exon2 | 错义突变 | 7.72% |
| **APC** | NM\_000038.1 | c.2825del | p.N942Ifs\*13 | exon16 | 移码突变 | 30.68% |
| **APC** | NM\_000038.1 | c.3871C>T | p.Q1291\* | exon16 | 无义突变 | 32.29% |
| **ATRX** | NM\_000489.5 | c.4345A>G | p.K1449E | exon15 | 错义突变 | 3.7% |

备注：若提供对照样本，本列表为过滤同义突变、良性和可能良性变异后的体细胞基因变异；若未提供对照样本，本列表为过滤千人基因组频率超过1%的基因变异、同义突变、良性和可能良性变异后的基因变异。

**8.2 胚系变异结果汇总**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **转录本编号** | **核苷酸变化** | **氨基酸变化** | **外显子位置** | **合子类型** |
| 本次在检测范围内未检测到相关基因的已知致病或可能致病胚系变异 | | | | | |

**备注：**

本报告只列出已知的“致病的”和“可能致病的”的胚系突变，胚系突变临床意义判读来源于ClinVar数据库注释结果，并参照美国医学遗传学和基因组学学院（American College of Medical Genetics and Genomics， ACMG）相关指南，分为5级，分别为“致病的”、 “可能致病的”、“意义不明确的”、“可能良性的”和“良性的”。胚系突变是指在胚胎发育时已经携带的突变，存在于生殖细胞内具有遗传性，构成人与人的遗传多样性，人体的所有细胞均应带有一致的胚系突变；但并非所有胚系突变具有致病性。如某个基因与多种综合征相关，则报告只列出与肿瘤发生相关的代表性综合征。遗传方式：AR表示常染色体隐性遗传，AD表示常染色体显性遗传。XLR表示X连锁隐性遗传。

**报告附录**

**检测基因列表**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **本产品检测靶药、肿瘤相关191个基因全外显子区域** | | | | | | | |
| ABL1 | BTK | EP300 | FGF3 | JAK2 | MYC | PIK3R1 | SF3B1 |
| AKT1 | CARD11 | EPCAM | FGFR1 | KDM6A | MYCN | PMS1 | SMAD2 |
| AKT2 | CCND1 | EPHA3 | FGFR2 | KDR | MYD88 | PMS2 | SMAD4 |
| AKT3 | CCND2 | ERBB2 | FGFR3 | KEAP1 | NBN | POLD1 | SMARCB1 |
| ALK | CCND3 | ERBB3 | FGFR4 | KIT | NF1 | POLE | SMO |
| APC | CD274 | ERBB4 | FH | KMT2D | NF2 | PPP2R1A | SOX9 |
| AR | CDH1 | ERCC1 | FLT3 | KRAS | NFE2L2 | PTCH1 | SPOP |
| ARAF | CDK12 | ERCC2 | FOXA1 | MAP2K1 | NOTCH1 | PTEN | SRC |
| ARID1A | CDK4 | ERCC4 | GATA3 | MAP2K2 | NOTCH2 | PTPN11 | STAG2 |
| ASXL1 | CDK6 | ESR1 | GEN1 | MAP2K4 | NPM1 | RAD51 | STAT3 |
| ATM | CDK8 | ETV6 | GNA11 | MAP3K1 | NRAS | RAD51B | STK11 |
| ATR | CDKN1A | EWSR1 | GNAQ | MAPK1 | NRG1 | RAD51C | TEK |
| ATRX | CDKN1B | EXO1 | GNAS | MDM2 | NTRK1 | RAD51D | TET2 |
| AXL | CDKN2A | EZH2 | HDAC2 | MDM4 | NTRK2 | RAD54L | TFE3 |
| BAP1 | CDKN2B | FAM175A | HGF | MET | NTRK3 | RAF1 | TGFBR2 |
| BARD1 | CDKN2C | FANCA | HLA-A | MLH1 | PALB2 | RB1 | TNFAIP3 |
| BCOR | CEBPA | FANCC | HLA-B | MLH3 | PARP1 | RET | TP53 |
| BLM | CHEK1 | FANCD2 | HLA-C | MPL | PBRM1 | RICTOR | TSC1 |
| BMPR1A | CHEK2 | FANCF | HNF1A | MRE11A | PDCD1 | ROS1 | TSC2 |
| BRAF | CTCF | FANCG | HRAS | MSH2 | PDGFB | SDHA | U2AF1 |
| BRCA1 | CTNNB1 | FANCL | IDH1 | MSH3 | PDGFRA | SDHB | VEGFA |
| BRCA2 | DDR2 | FANCM | IDH2 | MSH6 | PDGFRB | SDHC | VHL |
| BRD4 | DNMT3A | FBXW7 | IGF1R | MTOR | PIK3CA | SDHD | WT1 |
| BRIP1 | EGFR | FGF19 | JAK1 | MUTYH | PIK3CB | SETD2 |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **本产品检测融合相关38个基因部分内含子区域（包含但不限于以下区域）** | | | |
| ALK | Intron.18-19 | BRCA1 | Intron.2,7,8,12,16,19,20 |
| BRAF | Intron.7-10 | BRCA2 | Intron.2 |
| CD74 | Intron.6-8 | ETV4 | Intron.5-6 |
| EGFR | Intron.7,15,24-27 | ETV5 | Intron.6-7 |
| EZR | Intron.9-12 | ETV6 | Intron.5-6 |
| FGFR1 | Intron.1,5,17 | EWSR1 | Intron.6-13 |
| FGFR2 | Intron.1,17 | KIT | Intron.16 |
| FGFR3 | Intron.17 | KMT2A | Intron.6-11 |
| NTRK1 | Intron.8-10 | MSH2 | Intron.5 |
| NTRK2 | Intron.12,15 | MYB | Intron.14 |
| NTRK3 | Intron.13-14 | MYC | Intron.1 |
| NUTM1 | Intron.1 | NOTCH2 | Intron.26 |
| PDGFRA | Intron.7,9,11 | RAF1 | Intron.4-9 |
| RET | Intron.7-11 | RARA | Intron.2 |
| ROS1 | Intron.31-35 | RSPO2 | Exon.1-2, Intron.1, Upstream |
| SDC4 | Intron.2 | TMPRSS2 | Intron.1-3 |
| SLC34A2 | Intron.4 | MET | Intrion.1,14 |
| BCL2 | 3’UTR | FLI1 | Intron.3-8 |
| BCR | Intron.8,13-14 | PDGFB | Intron.1 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **遗传性肿瘤相关基因（72个）** | | | | | | | |
| BRCA1 | BRCA2 | TP53 | STK11 | MLH1 | MSH2 | MSH6 | PMS2 |
| EPCAM | APC | MUTYH | BMPR1A | SMAD4 | VHL | RET | PTEN |
| RB1 | SDHD | SDHC | SDHB | WT1 | NF2 | ATM | CDH1 |
| CHEK2 | NF1 | PALB2 | RAD51C | RAD51D | BARD1 | BRIP1 | CDKN2A |
| NBN | CDK4 | PDGFRA | KIT | FH | MET | PTCH1 | SMARCB1 |
| FANCA | FANCC | FANCG | FANCL | FANCD2 | FANCF | RAD51 | ERCC4 |
| BLM | ERCC2 | BAP1 | CDKN1B | MSH3 | POLD1 | POLE | SDHA |
| TSC1 | TSC2 | CEBPA | HRAS | BRAF | PTPN11 | KRAS | MAP2K1 |
| MAP2K2 | NRAS | RAF1 | EP300 | DNMT3A | ETV6 | SMO | STAT3 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **化疗用药检测基因（25个基因45个位点区域）** | | | | | | | |
| ABCB1 | CYP19A1 | CYP2D6 | DYNC2H1 | GSTP1 | RRM1 | TYMS | C8orf34 |
| CYP2C19 | DPYD | EPHX1 | MTHFR | SLCO1B1 | UGT1A1 | CBR3 | CYP2C8 |
| ERCC1 | ERCC2 | MTRR | SOD2 | UGT1A9 | CDA | XPC | TPMT |
| XRCC1 |  |  |  |  |  |  |  |

**免疫检查点抑制剂药物说明**

| **药物名称** | **商品名** | **药物类型** | **审批状态** | **药物说明** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Pembrolizumab  帕博利珠单抗 | Keytruda  可瑞达 | PD-1  单克隆抗体 | FDA/  NMPA | 帕博利珠单抗是一种PD-1单克隆抗体。自2014年开始，FDA相继批准该药物用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌、尿道上皮癌、dMMR/MSI-H的结直肠癌、实体瘤、胃癌和肝细胞癌等癌症。2018年NMPA批准该药物用于一线治疗进展后的局部晚期或转移性黑色素瘤。2020年6月16日，FDA批准该药作为单药治疗肿瘤突变负荷高（TMB-H）[≥10 Muts/Mb] 且既往治疗后疾病进展的无法切除或转移性实体瘤患者。此次获批，是肿瘤突变负荷（TMB）首次获得FDA批准成为指导肿瘤患者治疗的生物标志物，也是继MSI-H之后第二个免疫治疗泛癌种伴随诊断标志物；6月24日FDA批准该药用于治疗无法通过手术或放疗治愈的复发或转移性皮肤鳞状细胞癌（cSCC）患者；6月29日FDA批准该药用于一线治疗微卫星高度不稳定（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）的无法切除或转移性结直肠癌患者。 |
| Nivolumab  纳武利尤单抗 | Opdivo  欧狄沃 | PD-1  单克隆抗体 | FDA/  NMPA | 纳武利尤单抗是一种PD-1单克隆抗体。自2014年开始，FDA相继批准该药用于黑色素瘤、转移性非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肾癌、经典型霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿道上皮癌、dMMR/MSI-H的结直肠癌和肝细胞癌等癌症。2020年3月10日，FDA批准该药联合Ipilimumab用于先前接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌（HCC）患者。2020年5月15日，FDA批准该药联合Ipilimumab用于肿瘤表达PD-L1≥1%（通过FDA批准的方法检测）且无EGFR或ALK基因变异的转移性NSCLC患者的一线治疗。2020年5月26日，FDA批准该药联合ipilimumab和2周期含铂两药化疗用于无EGFR或ALK基因变异的转移性或复发性NSCLC成人患者的一线治疗。2018年，NMPA相继批准该药物用于治疗EGFR阴性和ALK阴性的既往接受过含铂方案化疗方案后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成年患者，用于接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展，且肿瘤PD-L1表达阳性（表达PD-L1肿瘤细胞>=1%）的复发性或转移性头颈部鳞癌（SCCHN）患者治疗。2020年3月13日，NMPA正式批准该药用于治疗既往接受过两种或两种以上全身性治疗方案的晚期或复发性胃或胃食管交界处腺癌患者。2020年6月FDA批准该药用于既往经氟尿嘧啶和铂类化疗后不可切除的晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）患者。 |
| Avelumab | Bavencio | PD-L1单克隆抗体 | FDA | Avelumab是一种全人源IgG1λ型单克隆抗体，可以结合PD-L1并阻止其与受体PD-1和B7.1的结合，从而解除PD-1/PD-L1信号通路介导的肿瘤免疫应答抑制。2017年FDA批准该药物用于治疗Merkel细胞癌和尿道上皮癌。2019年5月FDA批准该药联合axitinib（阿西替尼）用于晚期肾细胞癌(RCC)的一线治疗。2020年6月FDA批准该药用于一线维持治疗接受含铂化疗后未进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌（UC）患者。 |
| Durvalumab  度伐利尤单抗 | Imfinzi  英飞凡 | PD-L1  单克隆抗体 | FDA/  NMPA | Durvalumab是一种PD-L1单克隆抗体。2017年FDA批准该药物用于转移性尿路上皮癌的患者。2018年，FDA批准该药物用于治疗接受标准铂类化疗联合放疗后疾病未进展的，不可手术切除的III期非小细胞肺癌患者。2019年NMPA批准该药物用于在接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展的不可切除、III期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。2020年3月，FDA批准该药作为广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）成人患者的一线治疗方案，与标准化疗（依托泊苷+卡铂/顺铂）联合使用。 |
| Ipilimumab | Yervoy | CTLA-4单克隆抗体 | FDA | Ipilimumab（依匹单抗）是一种全人源IgG1κ型单克隆抗体，能结合人细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（CTLA-4），阻止CTLA-4与其配体（CD80和CD86）的结合，增加T细胞的活性和增殖能力，从而提高抗肿瘤的免疫应答能力。2011年FDA批准该药治疗不可切除的或转移性黑色素瘤。2018年4月，FDA批准该药联合纳武利尤单抗治疗先前未接受过治疗的具有中度或不良风险的晚期肾细胞癌患者。2018年7月，FDA加速批准该药联合纳武利尤单抗用于治疗一些先前接受过标准化疗药物治疗后发生进展的MSI-H或dMMR的12岁及以上小儿或成人转移性结直肠癌患者。2020年3月10日，FDA批准该药联合纳武利尤单抗用于先前接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌（HCC）患者。2020年5月15日，FDA批准该药联合纳武利尤单抗用于肿瘤表达PD-L1≥1%（通过FDA批准的方法检测）且无EGFR或ALK基因变异的转移性NSCLC患者的一线治疗。2020年5月26日，FDA批准该药联合纳武利尤单抗和2周期含铂两药化疗用于无EGFR或ALK基因变异的转移性或复发性NSCLC成人患者的一线治疗。 |
| Cemiplimab-rwlc | Libtayo | PD-1单克隆抗体 | FDA | Cemiplimab-rwlc是一种PD-1单克隆抗体，通过阻断PD-1和其配体之间的相互作用，从而解除PD-1/PD-L1信号通路介导的肿瘤免疫应答抑制。2018年FDA批准该药物用于皮肤鳞状细胞癌（CSCC）的治疗。 |
| 特瑞普利单抗 | 拓益 | PD-1单克隆抗体 | NMPA | 特瑞普利单抗是一种PD-1受体的全人源单克隆抗体，可通过封闭T淋巴细胞的PD-1，阻断其与肿瘤细胞表面PD-L1结合，解除肿瘤细胞对免疫细胞的免疫抑制，使免疫细胞重新发挥抗肿瘤细胞免疫作用而杀伤肿瘤细胞。2018年12月17日，NMPA批准该药物用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。 |
| 信迪利单抗 | 达伯舒 | PD-1单克隆抗体 | NMPA | 信迪利单抗是一种人类免疫球蛋白G4（IgG4）单克隆抗体，能特异性结合T细胞表面的PD-1分子，从而阻断导致肿瘤免疫耐受的 PD-1/程序性死亡受体配体 1（Programmed Cell Death-1 Ligand-1, PD-L1）通路，重新激活淋巴细胞的抗肿瘤活性，从而达到治疗肿瘤的目的。2018年12月27日，NMPA批准该药用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。 |
| 卡瑞利珠单抗 | 艾瑞卡 | PD-1单克隆抗体 | NMPA | 卡瑞利珠单抗是一种人源化抗 PD-1 单克隆抗体，可与人 PD-1 受体结合并阻断 PD-1/PD-L1 通路，恢复机体的抗肿瘤免疫力，从而形成癌症免疫治疗基础，2019年5月29日NMPA批准该药用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者的治疗。2020年3月4日NMPA批准该药用于接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗。 |
| 替雷利珠单抗 | 百泽安 | PD-1单克隆抗体 | NMPA | 替雷利珠单抗是一种人源化IgG4 PD-1单克隆抗体。2019年12月27日NMPA批准该药用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤（R/R cHL）患者。2020年4月NMPA批准该药用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌。 |
| Atezolizumab 阿替利珠单抗 | Tecentriq 泰圣奇 | PD-L1单克隆抗体 | FDA/  NMPA | 阿替利珠单抗（Atezolizumab）是一种人源化单克隆抗体，能与肿瘤细胞或肿瘤浸润性免疫细胞上的PD-L1结合，并阻断其与PD-1和B7.1的相互作用，从而解除PD-1/PD-L1信号通路介导的肿瘤免疫应答抑制。2016年FDA批准该药用于治疗晚期或转移性尿道上皮癌以及转移性非小细胞肺癌。2020年5月，FDA批准该药用于肿瘤表达高水平PD-L1（PD-L1染色的肿瘤细胞≥50%[TC≥50％]或PD-L1染色的肿瘤浸润免疫细胞[IC]覆盖≥10％的肿瘤区域[IC≥10％]）且无EGFR或ALK基因变异的转移性NSCLC成人患者的一线治疗。2020年5月29日FDA批准该药联合贝伐珠单抗用于先前未接受系统治疗的无法切除或转移性肝细胞肝癌患者（HCC）。2020年2月13日，NMPA批准阿替利珠单抗联合化疗用于一线治疗广泛期的小细胞肺癌。2020年7月30日FDA批准该药与Cobimetinib和Vemurafenib联合用于BRAF V600突变阳性，无法切除或转移的黑色素瘤患者。 |

**主要参考文献**

1. 美国国家综合癌症网络（NCCN）肿瘤临床实践指南
2. Lovly, C., L. Horn, W. Pao. (2016). Molecular Profiling of Lung Cancer. My Cancer Genome https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/ (Updated March 28).
3. Shih, J. Y., Gow, C. H., and Yang, P. C. (2005). EGFR mutation conferring primary resistance to gefitinib in non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 353, 207-208.
4. Tsao, M. S., Sakurada, A., Cutz, J. C., Zhu, C. Q., Kamel-Reid, S., Squire, J., Lorimer, I., Zhang, T., Liu, N., Daneshmand, M., et al. (2005). Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. The New England journal of medicine 353, 133-144.
5. Paz-Ares L, Socinski MA, Shahidi J, Hozak RR, Soldatenkova V, Kurek R, Varella-Garcia M, Thatcher N, Hirsch FR.(2016).Correlation of EGFR-expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus necitumumab versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer. Ann Oncol.27(8):1573-9.
6. Kwak, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Solomon, B., Maki, R. G., Ou, S. H., Dezube, B. J., Janne, P. A., Costa, D. B., et al. (2010). Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 363, 1693-1703.
7. Drilon, A., Wang, L., Hasanovic, A., Suehara, Y., Lipson, D., Stephens, P., Ross, J., Miller, V., Ginsberg, M., Zakowski, M. F., et al. (2013). Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer discovery 3, 630-635.
8. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E., Chow, L. Q., Camidge, D. R., Vansteenkiste, J., Sharma, S., De Pas, T., et al. (2014). Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 370, 1189-1197.
9. Shaw, A. T., Ou, S. H., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Salgia, R., Riely, G. J., Varella-Garcia, M., Shapiro, G. I., Costa, D. B., et al. (2014). Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 371, 1963-1971.
10. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Felip, E., Cappuzzo, F., Paolini, J., Usari, T., et al. (2014). First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine 371, 2167-2177.
11. Frampton, G. M., Ali, S. M., Rosenzweig, M., Chmielecki, J., Lu, X., Bauer, T. M., Akimov, M., Bufill, J. A., Lee, C., Jentz, D., et al. (2015). Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer discovery 5, 850-859.
12. Gautschi, O., Milia, J., Cabarrou, B., Bluthgen, M. V., Besse, B., Smit, E. F., Wolf, J., Peters, S., Fruh, M., Koeberle, D., et al. (2015). Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 10, 1451-1457.
13. Hyman, D. M., Puzanov, I., Subbiah, V., Faris, J. E., Chau, I., Blay, J. Y., Wolf, J., Raje, N. S., Diamond, E. L., Hollebecque, A., et al. (2015). Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. The New England journal of medicine 373, 726-736.
14. Janne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W., Planchard, D., Ohe, Y., Ramalingam, S. S., Ahn, M. J., Kim, S. W., Su, W. C., Horn, L., et al. (2015). AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 372, 1689-1699.
15. Paik, P. K., Drilon, A., Fan, P. D., Yu, H., Rekhtman, N., Ginsberg, M. S., Borsu, L., Schultz, N., Berger, M. F., Rudin, C. M., and Ladanyi, M. (2015). Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer discovery 5, 842-849.
16. Sequist, L. V., Soria, J. C., Goldman, J. W., Wakelee, H. A., Gadgeel, S. M., Varga, A., Papadimitrakopoulou, V., Solomon, B. J., Oxnard, G. R., Dziadziuszko, R., et al. (2015). Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 372, 1700-1709.
17. Swanton, C., and Govindan, R. (2016). Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. The New England journal of medicine 374, 1864-1873.
18. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, Papadimitriou CA, Murray S.(2008).Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-smallcell lung cancer and metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol.(10):962-72.
19. Mengoli MC, Barbieri F, Bertolini F, Tiseo M, Rossi G.(2016).K-RAS mutations indicating primary resistance to crizotinib in ALK-rearranged adenocarcinomas of the lung: Report of two cases and review of the literature. Lung Cancer.93:55-8.
20. Goldman JW, Shi P, Reck M, Paz-Ares L, Koustenis A, Hurt KC. (2016). Treatment Rationale and Study Design for the JUNIPER Study: A Randomized Phase III Study of Abemaciclib With Best Supportive Care Versus Erlotinib With Best Supportive Care in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With a Detectable KRAS Mutation Whose Disease Has Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. Clin Lung Cancer. 17(1):80-4.
21. Jänne PA, Smith I, McWalter G, Mann H, Dougherty B, Walker J, Orr MC, Hodgson DR, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios CH, Franke FA, Crinò L, Smith P.(2015). Impact of KRAS codon subtypes from a randomised phase II trial of selumetinib plus docetaxel in KRAS mutant advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 14;113(2):199-203.

**检测报告使用须知**

1. 本检测报告仅对本次送检样本负责。
2. 本检测报告只检测与肿瘤相关基因的DNA水平的变异和PD-L1蛋白表达水平检测，不涉及RNA水平和其他蛋白的检测。
3. 本检测报告关于基因变异的注释基于临床研究与国内外权威临床诊疗指南，基因变异对某一药物或治疗方案敏感提示对该药物或方案有效的概率较高，并不意味着必定有效；同样地，没有检测到与某一药物或疗法相关的基因变异，并不意味着对该药物或疗法必定无效。本报告不对可能有效或无效药物的疗效作横向比较。潜在临床受益或无效药物的证据来源或等级不做评估。
4. 本检测报告主要分析与肿瘤治疗相关的特定基因的变异情况，对检测范围外的基因变异不作检测和解读。
5. 由于肿瘤组织的异质性，不同取材位置检测的变异可能存在不能完成反映整个病灶基因变异的情况。
6. 肿瘤基因组学研究显示，肿瘤的基因变异情况处于动态变化中，因此患者本次送检样本的检测结果只可作为获得样本后一段时间内实施治疗的参考。如一段时间或疾病发生进展后患者还需接受其他治疗，建议咨询主治医生或相关临床专家是否需要再次接受有关检测。
7. 任何药物或治疗方案的制定均需由主治医生结合患者的其他情况，综合考虑。
8. 如对检测结果有疑问，请于收到报告后7个工作日内与我们联系。