

燃石朗克[®]CDx

检测报告

本报告由燃石医学——中国首个获得美国 CLIA 认证的
ctDNA 和肿瘤组织二代测序 (NGS) 临床检测实验室出具

报告编号 B42043312134862200377 日期 2023/11/18 PM



防伪查询通道

检测概览

基本信息

检测内容

结果小结

检测结果 详细解读

1. 基因变异及解读

所检出的基因变异根据临床意义进行分级解读

2. 肺癌 NCCN 指南涵盖的 8 基因结果汇总

NCCN 指南非小细胞肺癌推荐检测的 8 个基因的检测结果一览

3. 药物代谢相关酶类 SNP 小结

与部分药物毒性或疗效可能相关的药物代谢酶类 SNP 分型结果及临床意义

4. 基因拷贝数分布图

基于 NGS 方法学计算的所检测基因的拷贝数分布图

附录

附录 1: 样本主要质控

附录 2: 检测方法 with 局限性

附录 3: 基因列表

附录 4: 肺癌 NCCN 指南涵盖 8 基因变异的临床意义

附录 5: 参考文献

基本信息

姓名	李金泉	燃石样本 ID	RS23092253FFP	申请单号	A00549431
性别	男	样本类型	切片	送检日期	2023/11/10
年龄	51	取样手段	穿刺	到位日期	2023/11/12 AM
患者 ID	3625321972****75	取材部位	肺	报告日期	2023/11/18 PM
诊断信息*	非小细胞肺癌	就诊医院	-		
临床信息*	安罗替尼				

*注：本报告中的诊断信息及临床信息来自受检者送检时提供的信息，而非来自检测结果。本检测报告不对以上信息的准确性负责。

检测内容

燃石朗克®CDx 精选 9 个与非小细胞肺癌个性化治疗方案高度相关的基因，利用探针杂交和高通量测序法检测 9 个基因的重要外显子区域，及 3 个基因的热点内含子区域。全面精准地检测其中与肺癌相关的基因突变、拷贝数变异和重排（融合）等变异。详细技术说明及基因参见附录。

结果小结

检测类型	检测结果
基因变异	共 1 个基因变异，其中具有明确或潜在临床意义的变异有 0 个
具有临床意义的变异	未检出
样品总体质量评估	合格

检测人员：

史丹

史丹

审核人员：



黄明洁

1. 基因变异及解读

具有明确临床意义的变异解读（I类变异）

变异结果	丰度	变异解读	靶向药物 (敏感性, 证据等级)
此样本未检出具有明确临床意义的变异（I类变异）			

具有潜在临床意义的变异解读（II类变异）

变异结果	丰度	变异解读	靶向药物 (敏感性, 证据等级)
此样本未检出具有潜在临床意义的变异（II类变异）			

临床意义尚不明确的变异列表（III类变异）

基因	变异类型	外显子	cDNA 改变	氨基酸改变	丰度
RET	大片段重排	-	exon2-11del	-	9.63%

- 注：**
- 基因变异所对应的靶向药物敏感性来源于燃石内部数据库 OncoDB，同时参考 NCCN 指南、OncoKB [PMID: 28890946]等公共数据库内容。该数据仅供临床医生参考。随着数据库不断完善以及临床数据的更新，变异分级可能发生变化。
 - 变异与药物敏感性的证据级别根据 AMP/ASCO/CAP 相关指南[PMID: 27993330]共分为 ABCD 四个等级：A 级（FDA 批准，或来自于专业临床指南），B 级（较大规模的临床研究证实，且取得临床专家共识），C 级（在其他癌种中的 A 级证据、或者已作为临床试验的筛选入组标准、或者有多个小型研究支持），D 级（临床前研究、或者是病例报道支持）。变异按照临床意义的重要性分为四个等级：I 类变异（具有 A 级或 B 级证据），II 类变异（具有 C 级或 D 级证据），III 类变异（尚无相关临床证据），IV 类变异（已知无临床意义变异，报告未列出）。

2. 肺癌 NCCN 指南涵盖的 8 基因结果汇总

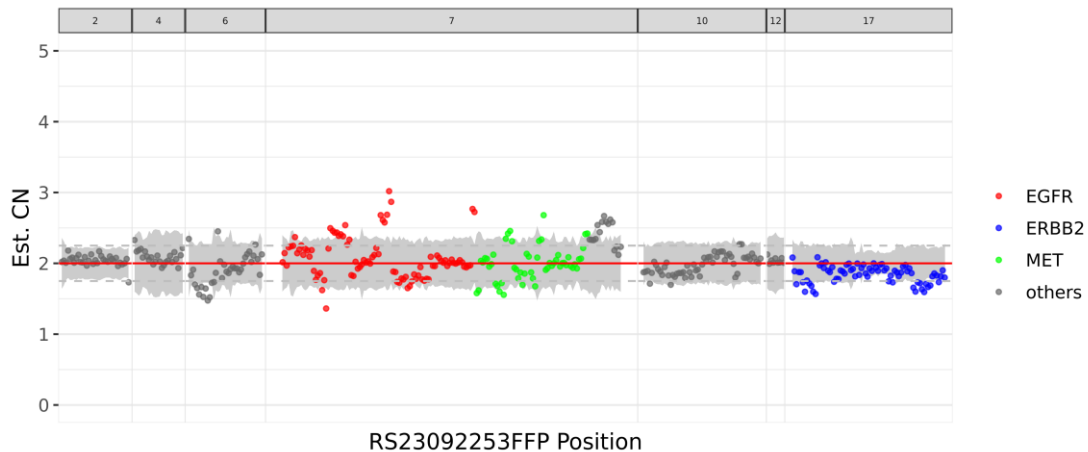
基因	变异类型	变异结果	丰度	临床意义
ALK	重排/点突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检出		
BRAF	点突变/插入/缺失	未检出		
EGFR	点突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检出		
ERBB2	点突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检出		
KRAS	点突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检出		
MET	点突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检出		
RET	大片段重排	exon2-11del	9.63%	不明（III类）
ROS1	重排/点突变/插入/缺失	未检出		

- 注：** 1. 上表仅列出了 NCCN 指南非小细胞肺癌推荐检测的 8 个基因的变异。以上基因变异的解读详见「1. 基因变异及解读」部分。
2. ALK 基因检测涵盖但不限于断点位于 ALK 基因 19 号内含子和 20 号外显子的 ALK 基因重排 (EML4-ALK, KIF5B-ALK 等), L1196M, L1198F, C1156Y, F1174L, G1202R, S1206Y, G1269A, I1171T, T1151dup 等突变以及拷贝数扩增。
3. BRAF 基因检测涵盖但不限于 V600E, G466A/E/V, G469A/V, G464V, Y472C, N581S, D594G, L597V/S, K601E 等突变。
4. EGFR 基因检测涵盖但不限于 exon19del, L858R, T790M, exon20ins, G719X, E709K, S768I, L861Q, L792H, G796R, C797S 等突变以及拷贝数扩增。
5. ERBB2 基因检测涵盖但不限于 exon20ins, G309A/E, S310Y/F, E321G, V659E, L755S, D769H/Y, V777L, V842I 等突变以及拷贝数扩增。
6. KRAS 基因检测涵盖但不限于 G12X, G13X, Q61X, A146X 等突变以及拷贝数扩增。
7. MET 基因检测涵盖但不限于会引起 MET 基因 14 号外显子跳读的点突变、插入/缺失等变异类型以及拷贝数扩增。
8. RET 基因检测涵盖但不限于断点位于 RET 基因 10, 11 号内含子的 RET 基因重排 (KIF5B-RET, CCDC6-RET 等)。
9. ROS1 基因检测涵盖但不限于断点位于 ROS1 基因 31 (非重复区域), 33, 34, 35 号内含子的 ROS1 基因重排 (CD74-ROS1, SLC34A2-ROS1, EZR-ROS1 等), 以及 G2032R, L2026M, L2155S 等突变。

3. 药物代谢相关酶类 SNP 小结

SNP	基因型	变异/野生型	临床意义
CYP2D6*10 rs1065852	A/A	纯合突变型	有数据显示，携带 CYP2D6*10 纯合型突变的乳腺癌患者，使用他莫昔芬辅助治疗的复发风险有可能高于野生型患者。但由于证据欠充分，未被国际指南推荐作为他莫昔芬辅助治疗前的常规检测。
DPYD*13 rs55886062	A/A	野生型	DPD 缺乏与氟尿嘧啶（5-FU、卡培他滨或替加氟）毒性增加相关。DPYD 野生型患者 DPD 表达正常。
DPYD*2846A>T rs67376798	T/T	野生型	DPD 缺乏与氟尿嘧啶（5-FU、卡培他滨或替加氟）毒性增加相关。DPYD 野生型患者 DPD 表达正常。
DPYD*2A rs3918290	C/C	野生型	DPD 缺乏与氟尿嘧啶（5-FU、卡培他滨或替加氟）毒性增加相关。DPYD 野生型患者 DPD 表达正常。
UGT1A1*28 rs8175347	(TA) ₆ /(TA) ₆	野生型	UGT1A1 特定多态性与伊立替康毒性增加相关，UGT1A1 (TA) ₆ /(TA) ₆ 型患者出现伊立替康相关毒性的可能性相对较低。2021 CSCO 结直肠癌指南指出：UGT1A1 (TA) ₆ /(TA) ₆ 型 或 UGT1A1 (TA) ₆ /(TA) ₇ 型患者推荐伊立替康的剂量分别为 80 mg/m ² /周和 65 mg/m ² /周。
UGT1A1*6 rs4148323	G/G	野生型	UGT1A1 特定多态性与伊立替康毒性增加相关，野生型患者出现伊立替康相关毒性的可能性相对较低。

4. 基因拷贝数分布图



注：上图展示为所有基因的拷贝数分布。每个点表示基因的一个捕获区间，彩色高亮点为重点关注拷贝数变异的基因。横轴表示基因所在的染色体位置，纵轴表示基于 NGS 方法学计算得到的拷贝数（红色横线表示正常基因的拷贝数）。NGS 检测得到的拷贝数可能会被所检测 DNA 样本中含有的正常细胞 DNA 所稀释，因此并不代表每个细胞内所含有的基因拷贝数。

附录 1：样本主要质控

质量参数		数值	质控标准
病理评估	恶性肿瘤细胞占比 ¹	50%	≥ 10%
DNA 质量评估	DNA 总量(ng) ²	187	≥ 50
	DNA 片段降解程度 ³	B	A-B-C
	预文库总量(ng) ⁴	1662	≥ 300
测序质量评估	平均测序深度 ⁵	2025	≥ 500
	独特序列测序深度 ⁶	1350	≥ 250
	覆盖均一性 ⁷	97%	≥ 90%
	序列回帖比率 ⁸	100%	≥ 90%
	碱基质量 Q30 占比 ⁹	91%	≥ 80%
	配对样本纯合子一致性 ¹⁰	不适用	不适用
总体质量评估 ¹¹		合格	

- 注：**
- 恶性肿瘤细胞占比：经燃石医学检验所 HE 染色评估，该样本中恶性肿瘤细胞占比。如样本不满足燃石医学病理评估所需条件，则跳过此项。cfDNA 样本不做此项评估。
 - DNA 总量：送检样本提取的 DNA 总量。
 - DNA 片段降解程度：通过对 DNA 片段降解程度进行评估。A-D 表示片段降解程度依次升高。如样本无需降解程度评估，则跳过此项。cfDNA 样本不做此项评估。
 - 预文库总量：在文库构建时，将原始核酸加接头后经扩增纯化得到的含有全部基因序列的中间产物的总量。
 - 平均测序深度：目标基因每个碱基被测到的平均次数。
 - 独特序列测序深度：去重后，目标基因测序深度的中位值。
 - 覆盖均一性：大于平均深度的 20% 的碱基位点占目标区域碱基位点总数的比例。
 - 序列回帖比率：成功比对回到参考基因组的序列数目占比。
 - 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。
 - 配对样本纯合子一致性：利用 SNP 分型评估配对样本之间的一致性。如果低于 90% 则提示样本存在他人来源 DNA 污染或者与配对样本并非来自同一人。
 - 总体质量评估：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影响此次检测的准确性和敏感性。**

附录 2：检测方法与局限性

检测方法

本次检测是采用目标区域探针捕获技术和基于 Illumina 测序平台的二代高通量测序技术（NGS）对样本进行检测。该技术由燃石医学独立开发、分析和验证。燃石医学检验所已依据 CLIA'88 及国内外相关技术指导准则完成技术平台验证，并通过卫健委临床检验中心肿瘤诊断和治疗高通量测序检测室间质评。

本检测可以覆盖目标基因捕获外显子及 ± 20 bp 范围内的单核苷酸变异（SNV），短片段插入或缺失变异（INDEL），基因拷贝数变异（CNV），以及断点发生在产品捕获范围内的基因重排（rearrangement/fusion）。本检测经临床试验验证的基因及亚型包括：EGFR 基因 G719S、G719C、G719A、19 号外显子框内缺失突变（19del）、S768I、T790M、A763_Y764insFQEA、V769_D770insASV（A767_V769dup）、D770_N771insSVD（S768_D770dup）、D770_N771insG、L858R、L861Q；ALK 基因重排（融合）；ROS1 基因重排（融合）；RET 基因重排（融合）；MET 基因 14 号外显子剪切突变、拷贝数扩增；ERBB2 基因 A775_G776insYVMA；BRAF 基因 V600E；PIK3CA 基因 E542K、E545K、H1047R、H1047L；KRAS 基因 G12C、G12S、G12R、G12V、G12D、G12A、G13D。

局限性说明

1. 本检测仅为临床诊断及治疗决策提供参考和辅助。临床诊断及治疗决策应由临床医生结合受检者的全面临床信息进行综合判断。
2. 本检测的分析和解读基于已发表的文献和公开的数据库，随着科学研究的发展和数据库的更新，变异解读可能发生变更。
3. 本检测适用于发现指定基因 DNA 水平的变异，不涉及 DNA 甲基化、RNA 水平或蛋白质水平的检测。
4. 如未检出指定基因的变异（即阴性结果）不能排除存在低于检测下限的变异的可能性。
5. 肿瘤是一种复杂的系统性疾病，评定是否为恶性肿瘤需要由临床医生综合多种检查结果进行判定。本检测不能用于确认或排除恶性肿瘤的存在。
6. 肿瘤发展或治疗过程中可能出现获得性基因变异，从而使癌症的突变谱发生变化，同时肿瘤也可能存在肿瘤间和肿瘤内的异质性。本检测报告结果仅对送检样品负责。
7. 本检测不能排除由于染色体多倍体导致的 CNV。CNV 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，CNV 的检测敏感性受限。
8. 本检测仅包括肿瘤组织样本，未包括对照样本。变异结果中不排除存在罕见胚系突变来源的可能性。

附录 3：基因列表

ALK NM_004304.4	BRAF NM_004333.4	EGFR NM_005228.3	ERBB2 NM_004448.3	KRAS NM_033360.3
MET NM_000245.3	PIK3CA NM_006218.3	RET NM_020975.4	ROS1 NM_002944.2	

注： 基因名后面的 NM 编号为分析注释时所采用的转录本编号（RefSeq）。

同时检测融合的基因（3 个）

ALK	RET	ROS1
------------	------------	-------------

附录 4：肺癌 NCCN 指南涵盖 8 基因变异的临床意义

检测基因

临床意义

ALK

携带 ALK 重排（融合）的肿瘤如非小细胞肺癌（NSCLC）、炎性肌纤维母细胞瘤（IMT）对 ALK 抑制剂敏感。ALK 激酶区获得性突变（如 L1196M、G1269A、G1202R、1151Tins、L1152R、C1156Y、F1174L 等）或 ALK 拷贝数扩增与克唑替尼耐药相关，但可能对新一代 ALK 抑制剂敏感。根据 WHO 淋巴瘤分类 2016 修订版，ALK 重排（融合）定义了 2 种不同亚型的淋巴瘤，即成熟 T 细胞来源的 ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤（ALK+ALCL）以及相对罕见的成熟 B 细胞来源的 ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤（ALK+LBCL）。NCCN 指南对 ALK+ALCL 二线治疗推荐克唑替尼。

BRAF

携带 BRAF 激活性突变的肿瘤可能对 RAF 抑制剂±MEK 抑制剂敏感。FDA 已获批的 BRAF 抑制剂达拉非尼、维莫非尼均以 V600X 作为治疗靶点。BRAF V600E 突变是结直肠癌（CRC）的不良预后因子，亦对抗 EGFR 单抗效果不佳，可考虑抗 EGFR 单抗联合 BRAF 抑制剂治疗。NCCN 指南推荐对携带 BRAF V600E 突变的 III 期/复发转移的皮肤黑色素瘤患者术后可给与达拉非尼联合曲美替尼辅助治疗。对晚期不可手术携带 BRAF V600E 突变的患者推荐达拉非尼联合曲美替尼或维莫非尼联合考比替尼或康奈非尼联合比美替尼作为一线治疗选择。FDA 已批准达拉非尼与曲美替尼联合治疗 BRAF V600E 的晚期 NSCLC。针对携带 BRAF V600E 突变的晚期胆管癌患者，NCCN 指南推荐达拉非尼联合曲美替尼治疗此类患者。

EGFR

携带 EGFR 敏感突变（如 19del, L858R, L861Q, G719X, S768I 等）的 NSCLC 对 EGFR-TKI 敏感。EGFR T790M 突变对 1/2 代 TKI 耐药，但对 3 代 TKI 敏感。大多数 EGFR 20ins 对既往 1-3 代 TKI 均不敏感，对新药 Amivantamab、Mobocertinib 等敏感。携带 EGFR 扩增的肺鳞癌可能对抗 EGFR 抗体联合化疗（vs 单纯化疗）更加敏感。EGFR 变异可能与免疫检查点抑制剂疗效不佳及爆发进展相关。

ERBB2

携带 ERBB2 扩增的乳腺癌、胃食管腺癌等肿瘤对抗 HER2 治疗敏感。ERBB2 活化突变如 20ins、S310X 也是多种肿瘤的可能驱动变异及潜在靶点。携带 ERBB2 突变的 NSCLC 可能对 T-DM1、T-DXd 敏感，携带 ERBB2 突变的乳腺癌可能对抗 ERBB2 治疗敏感。CRC 中 ERBB2 扩增是抗 EGFR 单抗如西妥昔单抗的原发或继发耐药机制之一，对双重抗 ERBB2 治疗（如曲妥珠单抗+拉帕替尼、曲妥珠单抗+帕妥珠单抗）可能敏感。

KRAS

KRAS 在胰腺癌、CRC、肺腺癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤中存在高频突变。携带 KRAS 突变的 CRC 对抗 EGFR 治疗如西妥昔单抗、帕尼单抗耐药。KRAS 突变是 NSCLC 患者的不良预后因子。针对 KRAS G12C 突变的特异性抑制剂 Sotorasib (AMG 510) 已获得 FDA 批准用于 KRAS G12C 的晚期 NSCLC，其他多个特异性 KRAS 抑制剂（包括针对 G12D）及 pan-KRAS 抑制剂也在研发中。

MET

MET 突变或拷贝数变异与多种肿瘤如肾细胞癌（RCC）、肝细胞癌（HCC）的发生和转移密切相关。携带 MET 14 号外显子跳读突变（可变剪切突变）的晚期 NSCLC 对 MET 抑制剂如克唑替尼、赛沃替尼、卡马替尼、特泊替尼等敏感。携带 MET 拷贝数高水平扩增的 NSCLC 可能对 MET 抑制剂敏感。

MET 激酶区获得性耐药突变（如 D1228V、Y1230C）可导致 I 型 MET 抑制剂如克唑替尼、赛沃替尼耐药，可考虑换用 II 型 MET 抑制剂如卡博替尼治疗。MET 扩增是 EGFR-TKI 的重要耐药机制，对于此类耐药患者可考虑采取 MET 抑制剂与 EGFR 抑制剂联合治疗策略。

RET

RET 重排（融合）及活化突变可见于多种肿瘤，如 NSCLC、甲状腺癌、遗传性多发性内分泌肿瘤（MEN）、CRC 等。携带 RET 重排（融合）的晚期 NSCLC 及甲状腺癌，以及携带 RET 活化突变的甲状腺髓样癌对 RET 抑制剂如 Selpercatinib、普拉提尼敏感。

ROS1

ROS1 重排（融合）为 NSCLC 重要的分子亚型之一，亦可见于其他肿瘤如 CRC、胰腺癌、膀胱癌、卵巢癌等。携带 ROS1 重排（融合）的肿瘤如 NSCLC 对 ROS1 抑制剂如克唑替尼、塞瑞替尼、劳拉替尼敏感。ROS1 G2032R 等激酶区获得性突变与克唑替尼耐药相关。

附录 5：参考文献

1. 美国国家综合癌症网络（NCCN）肿瘤临床实践指南。
2. Chakravarty D et al. (2018) OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. JCO Precis Oncol [PMID: 28890946]
3. Li MM et al. (2017) Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn [PMID: 27993330]