



Virchow  
Laboratories  
魏爾嘯實驗室

# 病理与分子诊断

Pathology & Molecular Diagnostics

**T** 检测报告  
Test Report



Virchow Laboratories Group  
Institute of Pathology

## 目录

基本信息与结果汇总	2
基本信息	2
检测信息	2
质量控制信息	2
结果汇总	3
用药提示	5
靶向治疗用药提示	5
非小细胞肺癌 NCCN 指南相关基因	6
免疫治疗提示	7
化疗/内分泌治疗用药提示	11
肿瘤遗传/易感性风险检测结果	14
致病性/疑似致病性变异	14
临床意义未明变异列表	14
检测结果列表	15
基因单碱基突变、小片段插入缺失	15
基因重排	16
基因拷贝数变异	17
检测结果详解	18
靶向治疗用药详解	18
相关临床试验信息	18
免疫治疗相关分子标志物	19
微卫星状态 (MS status)	22
肿瘤遗传/易感性风险基因	23
参考信息	24
基因列表	24
主要靶向基因及药物	28
参考文献	36
局限性声明	40
质量保证体系	41
PD-1/PD-L1 蛋白表达检测 (IHC)	42

## 基本信息及检测结果汇总

### 基本信息

受检者信息			
姓名: 林大姐	性别: 女	年龄: 66	受检者 ID:0001602
临床诊断: 肺癌		肿瘤家族史: NA	
样本信息			
样本编号: NGS2004010006	样本类型: 全血+石蜡组织切片	取材部位: NA	样本状态: 符合检测要求
采样日期: NA	收样日期: 2020-04-01	送检科室: NA	送检医师: NA
送检单位: 浙江大学医学院附属第二医院			

### 检测信息

#### 关于本检测

**检测方法** 本检测基于液相探针杂交法的核酸序列靶向捕获及高通量测序技术, 测序平台为 Illumina NextSeq500/NovaSeq。检测覆盖100%的碱基替换突变 (95%CI=82-100) 及 95%的小片段插入缺失突变 (95%CI=98.5-100)。数据通过 BWA 软件与人类参考基因组进行比对, Variant calls 采用 GATK 软件分析。数据校准与突变注释使用的软件为自主知识产权分析软件 (version 20190115), 突变注释的主要参考数据库包括 Clinvar (version 20181225)、Intervar (version 20180118)、COSMIC (version 83)、1000g2015aug (version 20150824)、EXAC03 (version 20160423)、dbnsfp35a (version 20180921)、avsnp (version 20170929)、OncoKB (version 1.15)、PharmGKB (version 4.0)等、自建中国人群数据库 (version 即时更新) 等。

**检测限** 对于单碱基变异, 小片段插入缺失, 基因融合等变异类型, 检测灵敏度 $\leq$ 1%

### 质量控制信息

质控项目	质控范围	质控数据	质控结果
测序质量值 Q30	$\geq$ 80%	94.76%	合格
测序深度 Depth	组织样本 > 500x ctDNA 样本 > 1000x	7435x	合格
测序覆盖度 Coverage	$\geq$ 95%	98.68%	合格

## | 结果汇总

### 靶向药物相关基因变异

共检出 1 个基因突变, 0 个基因重排, 0 个基因拷贝数变异, 共涉及 9 种靶向药物, 其中 9 种敏感药物, 0 种耐药药物, 具体如下:

**可能敏感药物/方案 (NMPA/FDA 或 NCCN 阿法替尼, 达可替尼, 奥希替尼, 埃克替尼, 吉非替尼, 厄洛替尼+贝伐珠单抗, 厄洛替尼+Ramucirumab[雷莫芦单抗], 厄洛替尼**  
**在本病种批准或推荐, 可推荐使用)**

**潜在敏感药物/方案 (未上市或在其他病种**

**获得批准, 可参加相关临床试验, 或酌情考虑试验性治疗)** 阿美替尼

**可能耐药药物 (不推荐使用)** 无

### 免疫疗法相关生物标志物与基因变异\*

**NCCN 指南或 FDA 批准的免疫检查点抑制剂的预测性标志物** 肿瘤突变负荷, 低(1.76Muts/Mb)  
微卫星状态, 微卫星稳定, MSS

**临床研究数据支持的免疫检查点抑制剂的预测性标志物** 肿瘤新生抗原负荷, 低(0.00neo-peptide/Mb)  
I 型 HLA 杂合性, 中  
未检出相关变异

**可能发生治疗失败或超进展的预测性标志物** EGFR 致病性变异 (NM\_005228:exon21:c.2573T>G:p.Leu858Arg)

### 肿瘤遗传/易感性风险基因变异

未发现致病/疑似致病的相关基因变异

### 化疗药物代谢酶基因多态性\*

共检测 33 个基因的 43 个 SNP 位点, 详细结果见后文图表, 对药物的综合预测结果如下:

**预测敏感性较好** 他莫昔芬, 依托泊苷, 卡培他滨, 培美曲塞, 多西他赛(即多西紫杉醇), 奥沙利铂, 氟尿嘧啶, 环磷酰胺, 甲氨喋呤, 米托蒽醌, 紫杉醇, 表柔比星, 长春新碱, 长春瑞滨

**预测敏感性中等** 卡铂, 替加氟, 阿霉素(即多柔比星)

**预测敏感性较差** 替吉奥, 来曲唑, 顺铂

**预测副作用/毒性反应较低** 伊立替康, 依托泊苷, 多西他赛(即多西紫杉醇), 替加氟, 来曲唑, 氟尿嘧啶, 环磷酰胺, 甲氨喋呤, 紫杉醇, 长春新碱

---

预测副作用/毒性反应中等

卡培他滨, 卡铂, 吉西他滨, 奥沙利铂, 替吉奥

预测副作用/毒性反应较高

他莫昔芬, 米托蒽醌, 表柔比星, 阿霉素(即多柔比星), 雷替曲塞, 顺铂

---

\*基因检测对化疗药物和内分泌治疗药物的指导依据是基于药物基因组学研究结果, 其基于药物在体内代谢过程的变化而进行预测。因此, 上述信息不能单独用于确定治疗方案。在临床应用中, 应结合临床诊断、疾病分期分型、器官功能、体力状态等等临床因素综合决策

---

## 用药提示

### | 靶向治疗用药提示

基因变异	变异频率	NMPA/FDA 批准/NCCN 推荐 敏感药物 (肿瘤类型)	其他潜在敏感药物 (肿瘤类型)	潜在耐药药物
EGFR exon21 L858R	32.30%	埃克替尼, 厄洛替尼+贝伐珠单抗, 厄洛替尼 +Ramucirumab[雷莫芦单抗], 达可替尼, 奥希替尼, 吉非替尼, 阿法替尼, 厄洛替尼(非小细胞肺癌)	阿美替尼(非小细胞肺癌)	-

◇ NMPA: National Medical Products Administration, 国家药品监督管理局 (中国); FDA: Food and Drug Administration, 食品药品监督管理局 (美国); NCCN: National Comprehensive Cancer Network, 美国国立综合癌症网络。

◇ 根据行业指南与专家共识, 由于样本的差异, 血浆 cfDNA 与肿瘤组织中基因突变检测可能存在结果不完全一致的情形。

◇ 变异频率, 是指样本检测的数据中, 发生该基因位点变异的分子数占该位点总分子数的比例。变异频率可能因测序深度和样本的不同存在差异。

◇ “其它潜在敏感药物”指参考依据来源于案例或临床试验报道的药物。

◇ 以上所列药物均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, 具体治疗方案由临床医生根据病情、病史和用药史等共同决定, 本检测报告结果仅作参考。

## | 非小细胞肺癌NCCN指南相关基因

检测基因	检测意义	检测结果
EGFR	EGFR 最常见的突变类型（19 外显子缺失突变，21 外显子 L858R 点突变）与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗反应有关；最新数据表明，在任何治疗方案中，均不应使用 EGFR TKI 治疗不具有敏感性 EGFR 突变的肿瘤。EGFR 还有许多较不常见的突变，累计约占 NSCLC 中 EGFR 突变的 10%（19 外显子插入突变，L861Q, G719X, S768I 等）也对 EGFR TKI 的治疗反应相关。EGFR 的某些突变与对 EGFR TKI 治疗缺乏反应性有关，包括大多数 20 外显子插入突变，T790M。如果在 TKI 治疗前发现了 T790M，则应考虑遗传咨询，因为胚系 T790M 与家族性肺癌的易感性有关。	基因突变
ALK	ALK 重排的存在与对 ALK TKI 的反应有关。最近的研究表明，在一线治疗中，阿来替尼的疗效优于克唑替尼。	未检测到变异
ROS1	ROS1 重排的存在与对 ROS1 TKI 的反应性相关。	未检测到变异
BRAF	BRAF V600 突变的存在与对 BRAF 和 MEK 联合治疗的反应性有关。请注意，在 NSCLC 中观察到了 BRAF 中的其他突变，目前尚不清楚这些突变对治疗的影响。	未检测到变异
KRAS	与没有 KRAS 突变的肿瘤患者相比，携带 KRAS 突变的患者预后不良。KRAS 突变与对 EGFR TKI 治疗的反应性降低有关。	未检测到变异
MET	高水平 MET 扩增或 MET 基因 14 外显子跳跃突变可使用克唑替尼进行治疗。	未检测到变异
RET	RET 基因重排可使用 Carbozantinib 或 Vandetanib 进行治疗	未检测到变异
ERBB2	ERBB2 突变可使用 Adu-trastuzumab emtansine 进行治疗。	未检测到变异
NTRK1	NTRK1 基因融合推荐使用 Larotrectinib 或 Entrectinib 进行治疗。	未检测到变异
NTRK2	NTRK2 基因融合推荐使用 Larotrectinib 或 Entrectinib 进行治疗。	未检测到变异
NTRK3	NTRK3 基因融合推荐使用 Larotrectinib 或 Entrectinib 进行治疗。	未检测到变异

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 7.2019

## 免疫治疗提示

### 免疫检查点抑制剂用药提示

分子标志物或基因变异	检测意义	检测结果	相关性	
肿瘤突变负荷 (TMB)	肿瘤突变负荷高的患者接受免疫检查点抑制剂治疗预后较好。	1.76 Muts/Mb, 低	/	
微卫星状态 (MS status)	微卫星高度不稳定 (MSI-H) 的患者接受免疫检查点抑制剂治疗预后较好。	微卫星稳定, MSS	/	
肿瘤新生抗原负荷 (TNB)	肿瘤新生抗原负荷高的患者接受免疫检查点抑制剂治疗的预后可能较好。	0.00 neo-peptide /Mb, 低	/	
I 型 HLA 杂合性	I 型 HLA 杂合性与免疫检查点抑制剂治疗生存期的增加成正相关, 即杂合程度越高, 生存期可能越长。	中	/	
MLH1	DNA 错配修复 (MMR) 基因, 其致病性突变导致错配修复缺陷 (dMMR)。FDA 批准帕博利珠单抗用于 dMMR (或 MSI-H) 的实体瘤患者, 批准纳武利尤单抗用于不可切除或转移性的 dMMR (或 MSI-H) 的结直肠癌患者。	未检测到致病性变异	正向	
MSH2		未检测到致病性变异	正向	
MSH6		未检测到致病性变异	正向	
PMS2		未检测到致病性变异	正向	
BRCA1		未检测到致病性变异	正向	
BRCA2	未检测到致病性变异	正向		
ATM	DNA 损伤修复 (DDR, DNA Damage Repair) 基因。携带 DDR 基因突变的晚期转移性尿路上皮癌患者更易从 PD-1/PD-L1 抑制剂 (纳武利尤单抗或阿特珠单抗) 治疗中获益, 且比 DDR 基因野生型患者的无进展生存期更长。	未检测到致病性变异	正向	
ATR		未检测到致病性变异	正向	
BRIP1		未检测到致病性变异	正向	
CHEK2		未检测到致病性变异	正向	
FANCA		未检测到致病性变异	正向	
RAD50		未检测到致病性变异	正向	
PALB2		未检测到致病性变异	正向	
POLE		携带 POLE 基因突变的子宫内膜癌、非小细胞肺癌、结肠癌患者接受免疫检查点抑制剂治疗可能效果较好。	未检测到致病性变异	正向
POLD1		携带 POLD1 基因突变的非小细胞肺癌患者接受免疫检查点抑制剂治疗可能效果较好。	未检测到致病性变异	正向
KRAS		相比 KRAS 野生型患者, 携带 KRAS 突变的晚期非小细胞肺癌患者更可能受益于 PD-1 抑制剂治疗。	未检测到致病性变异	正向
TP53	携带有 TP53 或者 KRAS 突变的非小细胞肺癌患者, 尤其是共突变的患者, 对 PD-1 抑制剂治疗更敏感。	未检测到致病性变异	正向	
EGFR	携带有 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌患者相比 EGFR 野生型患者, 接受 PD-	检测到致病性变异	负向	

分子标志物 或基因变异	检测意义	检测结果	相关性
	1/PD-L1 抑制剂治疗的疗效差。		
ALK	携带有ALK 融合的晚期非小细胞肺癌患者相比EGFR 野生型患者，接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的疗效差。	未检测到基因融合变异	负向
PTEN	PTEN 缺失的黑色素瘤患者与免疫检查点抑制剂治疗疗效差相关。	未检测到功能失活变异	负向
STK11	携带有STK11 或 STK11 和 KRAS 双突变的非小细胞肺癌患者，接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的疗效差，与无突变的患者相比无进展生存期缩短。	未检测到致病性变异	负向
CTNNB1	WNT/ $\beta$ - catenin 信号通路，发生功能激活	未检测到功能激活变异	负向
AXIN1	突变可能导致在黑色素瘤中对免疫检查点	未检测到功能激活变异	负向
AXIN2	抑制剂治疗耐药。	未检测到功能激活变异	负向
MDM2	MDM2/4 扩增的膀胱癌、乳腺癌、子宫内	未检测到基因扩增变异	负向
MDM4	膜间质肉瘤、肺腺癌、下咽鳞状细胞癌患者可能与免疫检查点抑制剂治疗引起的超	未检测到基因扩增变异	负向
CDKN2A	进展相关。		
CDKN2B	在非小细胞肺癌患者中，CDKN2A/2B 基	未检测到基因缺失变异	负向
	因缺失可能与免疫检查点抑制剂治疗后疾	未检测到基因缺失变异	负向
	病的超进展有关。		
DNMT3A	携带 DNMT3A 突变的晚期黑色素瘤、肺	未检测到致病变异	负向
	腺癌患者，接受 PD-1 抑制剂治疗后，可		
	能发生超进展。		
PBRM1	携带PBRM1 基因功能缺失突变的肾细胞	未检测到致病性变异	正向
	癌患者，接受PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的		
	效果更好。		
APC	WNT 信号通路基因突变，发生功能失活	未检测到功能失活变异	负向
	突变可能导致对免疫检查点抑制剂治疗耐		
	药。		
B2M	抗原呈递信号通路基因，发生功能失活突	未检测到功能失活变异	负向
	变可能导致对免疫检查点抑制剂治疗耐		
	药。		
IFNGR1		未检测到功能失活变异	负向
JAK1	INF 信号通路基因，发生功能失活突变可	未检测到功能失活变异	负向
JAK2	能导致对免疫检查点抑制剂治疗耐药。	未检测到功能失活变异	负向
MAPK1	MAPK 信号通路基因，发生功能失活突	未检测到功能失活变异	负向
	变可能导致对免疫检查点抑制剂治疗耐		
	药。		

- ✧ 本列表中所述“未检测到变异”仅指明确与疾病相关的变异类型，不包括良性、疑似良性和临床意义未明类变异。
- ✧ PD-L1 免疫组化分析，肿瘤突变负荷，微卫星状态，肿瘤新生抗原负荷，和 I 型 HLA 杂合性等指标对免疫治疗的指导，见后文详情。
- ✧ 预测患者是否能够从免疫检查点抑制剂治疗中获益是一个复杂的临床决策过程。除上述分子标志物和基因变异指导外，还需要综合临床诊断，所处治疗阶段，以及不

同的药物组合等多种情况。因此，本报告仅根据现有研究的结果对临床进行提示，具体治疗方案由医生综合判断。

◇ 已在国内上市 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 列表

药物名称	类型	商品名	生产商	FDA 获批病种	NMPA 获批病种
阿替利珠单抗 Atezolizumab	PD-L1 抗体	泰圣奇 Tecentriq	罗氏	非小细胞肺癌, 尿路上皮癌	小细胞肺癌
Avelumab	PD-L1 抗体	Bavencio	辉瑞, 默沙东	默克细胞癌	
度伐利尤单抗 Durvalumab	PD-L1 抗体	英飞凡 Imfinzi	阿斯利康	尿路上皮癌	非小细胞肺癌
纳武利尤单抗 Nivolumab	PD-1 抗体	欧狄沃 Opdivo	百时美施贵宝	黑色素瘤, 非小细胞肺癌, 肾细胞癌, 霍奇金淋巴瘤, 尿路上皮癌, 肝细胞癌, 肾细胞癌, 结直肠癌, 和小细胞肺癌	非小细胞肺癌
帕博利珠单抗 Pembrolizumab	PD-1 抗体	可瑞达 Keytruda	默沙东	宫颈癌, 结直肠癌, 胃癌, 头颈部鳞癌, 霍奇金淋巴瘤, 肝癌, 黑色素瘤, 尿路上皮癌, 实体肿瘤, 非小细胞肺癌, 和胸腺大B 细胞瘤	黑色素瘤
Cemiplimab	PD-1 抗体	Libtayo	赛诺菲/再生元	皮肤鳞状细胞癌	
特瑞普利单抗 Toripalimab	PD-1 抗体	拓益	君实		黑色素瘤
信迪利单抗 Sintilimab	PD-1 抗体	达伯舒	信达		霍奇金淋巴瘤
卡瑞利珠单抗 Camrelizumab	PD-1 抗体	艾瑞卡	恒瑞		霍奇金淋巴瘤

## 肿瘤突变负荷分析

肿瘤突变负荷分析结果		
突变负荷 (Muts/Mb)	评价	参考阈值
1.76	低	低: TMB≤4.71; 中: 4.71 < TMB≤7.65; 高: TMB > 7.65

- ◇ 肿瘤突变负荷 (Tumor mutation burden, TMB) 指受检者靶向测序编码区每百万碱基 (Mb) 的体细胞突变数目, 包括点突变和插入缺失, 去除热点突变, 包含同义突变。
- ◇ 参考阈值依据 TOPGEN 生物人群数据分析结合最新文献报道设置。
- ◇ 更多信息请见后文“检测结果详解 - 免疫治疗相关分子标志物”

## 微卫星状态分析

微卫星状态分析结果		
MSI SCORE	微卫星状态	参考阈值
3.08%	微卫星稳定, MSS	MSI-H: MSI SCORE ≥20% MSS: MSI SCORE < 20%

- ◇ MSI-H: 高度微卫星不稳定 (microsatellite instability-high) ; MSS: 微卫星稳定 (microsatellite stable) 。
- ◇ 参考阈值依据公开文献和数据库数据, 并结合 TOPGEN 生物内部验证结果设置。
- ◇ 更多信息请见后文“检测结果详解-免疫治疗相关分子标志物”

## 肿瘤新生抗原负荷分析

肿瘤新生抗原负荷分析结果		
新生抗原负荷 (neo-peptide/Mb)	评价	参考阈值
0.00	低	低: 不超过 50%人群 中: 超过 50%人群 高: 超过 80%人群

- 肿瘤新生抗原负荷 (Tumor Neoantigen Burden, TNB) 指受检者靶向测序编码区每百万碱基 (Mb) 的新生抗原数目, 该数值基于肿瘤新生抗原预测算法结果, 现阶段可作为预测免疫治疗的辅助指标。TNB 水平越高的肿瘤患者, 代表其肿瘤细胞表面的肿瘤新生抗原数量越多, 免疫细胞能对肿瘤细胞产生更有效的杀伤作用, 可能对免疫检查点抑制剂药物有更好的治疗响应。
- 参考阈值依据最新文献报道, 并结合 TOPGEN 生物人群数据设置。
- 更多信息请见后文“检测结果详解-免疫治疗相关分子标志物”

## I型HLA杂合性分析

I 型 HLA 杂合性分析结果		
分类	分型结果	杂合性状态
HLA-A	HLA-A*24:02/HLA-A*24:02	纯合
HLA-B	HLA-B*35:01/HLA-B*13:01	杂合
HLA-C	HLA-C*03:04/HLA-C*03:03	杂合

- HLA: human leucocyte antigen 人类白细胞抗原。HLA 基因编码产物在细胞毒性 T 细胞反应中作用至关重要, 可以在细胞表面呈递可被 T 细胞受体识别的肽段。I 型 HLA 杂合性状态现阶段可作为预测免疫治疗的辅助指标。I 型 HLA 杂合程度越高的肿瘤患者, 代表其递呈肿瘤细胞特异性新抗原的能力越强, 免疫细胞能对肿瘤细胞产生更强的反应, 可能对免疫检查点抑制剂药物有更好的治疗响应。
- 更多信息请见后文“检测结果详解-免疫治疗相关分子标志物”

## 高质量新生抗原序列

基因	肽段	HLA 分型	新抗原打分
未检测到高质量新生抗原肽段			

- 阅读帮助:
  - “新抗原 (Neoantigens)” 是肿瘤中的突变多肽, 在正常组织中不存在。癌细胞的蛋白编码基因中存在的突变是新抗原的潜在来源, 这种新抗原可以成为肿瘤免疫治疗的生物标志物, 帮助 T 细胞有效识别肿瘤细胞, 促进免疫系统特异性靶向癌症, 防止宿主癌症发展。根据变异基因及新生抗原打分排序情况, 将列出新抗原打分不超过 2 的高质量高质量新生抗原肽段序列。通过评估肿瘤样本中所有突变基因与 MHC 分子的亲和力, 可以获得肿瘤样本中候选的新抗原, 从而制备安全有效的肿瘤特异 T 细胞。该结果可用于个性化的肿瘤疫苗治疗或者是过继性细胞免疫治疗。新抗原打分代表与一组随机天然肽相比的预测亲和力的等级, 该分值  $\leq 0.5$  表示强结合力, 分值  $> 0.5$  且  $\leq 2$  表示弱结合力, 理论上该数值越小意味着据此制备的疫苗效果可能越好。

## | 化疗/内分泌治疗用药提示

药物或方案	基因	位点	基因型	类别	临床提示	证据等级
他莫昔芬	CYP2D6	rs3892097	G/G	疗效较好, 毒副较高	疗效较好, 毒副较高	2A
伊立替康	UGT1A1	rs4148323	G/G	毒副较低	毒副较低	2A
	UGT1A1	rs3064744	6TA/6TA	毒副较低		2A
依托泊苷	SLCO1B1	rs2291075	T/T	疗效较好	疗效较好, 毒副较低	3
	ABCB1	rs1045642	C/C	代谢增加		3
	DYNC2H1	rs716274	A/A	毒副较低		2B
卡培他滨	DPYD	rs1801159	A/G	疗效较差, 毒副较高, 药物代谢较慢	疗效较好, 毒副中等	3
	DPYD	rs3918290	G/G	毒副较低, 药物代谢较快		1A
	MTHFR	rs1801133	C/C	毒副较低		3
	TYMS	rs151264360	TTAAAG/del	疗效较好		2A
卡铂	ERCC1	rs11615	T/C	疗效较好, 毒副较高	疗效中等, 毒副中等	2B
	XRCC1	rs25487	A/G	疗效较差, 毒副较低		2B
吉西他滨	RRM1	rs1042858	A/A	毒副较低	毒副中等	3
	CDA	rs2072671	A/C	毒副较高		3
培美曲塞	MTHFR	rs1801133	C/C	疗效较好	疗效较好	3
	TYMS	rs151264360	TTAAAG/del	疗效较好		3
多西他赛(即多西紫杉醇)	CASP7	rs2227310	C/G	疗效较好	疗效较好, 毒副较低	3
	CYP3A4	rs2740574	A/A	毒副较低, 药物代谢较慢		3
奥沙利铂	ABCC2	rs717620	C/T	血小板减少症的风险较低, 神经毒性综合征的严重程度可能降低	疗效较好, 毒副中等, 血小板减少症的风险较低, 神经毒性综合征的严重程度可能降低	3
	ERCC1	rs11615	T/C	疗效较好, 毒副较高		2B
	XRCC1	rs25487	A/G	疗效较差, 毒副较低		2B
	ERCC2	rs13181	A/A	疗效较好, 毒副较低		3
	GSTP1	rs1695	A/A	疗效较差		2A
	GSTM1	GSTM1 基因缺陷	纯合缺陷突变	疗效较好		2B
替加氟	TYMS	rs34743033	2R/3R	疗效中度, 毒副较低	疗效中等, 毒副较低	3
	DPYD	rs3918290	G/G	毒副较低		1A
替吉奥	DPYD	rs3918290	G/G	毒副低, 代谢增加	疗效较差, 毒副中等	1A
	DPYD	rs1801159	A/G	疗效较差, 毒副高, 代谢降低		3
来曲唑	CYP19A1	rs4646	G/G	疗效较差	疗效较差, 毒副较低	3

药物或方案	基因	位点	基因型	类别	临床提示	证据等级
氟尿嘧啶	ESR1	rs2234693	T/T	毒副较低	疗效较好,毒副较低	3
	TYMS	rs151264360	TTAAAG/del	疗效较好		2A
	NQO1	rs1800566	C/T	疗效较好		2A
	DPYD	rs1801159	A/G	疗效较差, 毒副较高, 药物代谢较慢		3
	DPYD	rs1801265	T/T	毒副较低		3
	DPYD	rs3918290	G/G	毒副较低, 药物代谢较快		1A
	GSTP1	rs1695	A/A	疗效较差		2A
	MTHFR	rs1801133	C/C	毒副较低		3
环磷酰胺	CYP2B6	rs2279343	A/A	毒副较低	疗效较好,毒副较低	3
	CYP2B6	rs3745274	G/G	需减少剂量		3
	MTHFR	rs1801133	C/C	毒副较低		2A
	SOD2	rs4880	T/T	疗效较好		2B
甲氨喋呤	MTHFR	rs1801133	C/C	疗效较好, 毒副较低, 需较高剂量	疗效较好,毒副较低, 粘膜炎症严重程度可能会降低	2A
	DHFR	rs1650723	G/G	粘膜炎症严重程度可能会降低		3
米托蒽醌	GALNT14	rs9679162	C/C	疗效较差	疗效较好,毒副较高	3
	NQO1	rs1800566	C/T	疗效较好		2A
	SLC28A3	rs7853758	C/C	毒副较高		2B
	SLC28A3	rs885004	C/C	毒副较高		2B
紫杉醇	CASP7	rs2227310	C/G	疗效较好	疗效较好,毒副较低	3
	ABCB1	rs2032582	C/T	疗效中度		3
	CYP2C8	rs11572080	G/G	毒副较低		3
表柔比星	GSTP1	rs1695	A/A	疗效较好, 毒副较低	疗效较好,毒副较高	2A
	NQO1	rs1800566	C/T	疗效较好		2A
	SLC28A3	rs7853758	C/C	毒副较高		2B
	SLC28A3	rs885004	C/C	毒副较高		2B
长春新碱	ABCB1	rs10276036	A/A	疗效较好	疗效较好,毒副较低	3
	MTR	rs1805087	A/A	毒副较低		3
长春瑞滨	CASP7	rs2227310	C/G	疗效较好	疗效较好	3
阿霉素(即多柔比星)	CBR3	rs8133052	G/A	疗效中度, 毒副中度	疗效中等,毒副较高	3
	ABCB1	rs2032582	C/T	疗效较差		3
	GSTM1	GSTM1 基因缺陷	纯合缺陷突变	疗效较差, 毒副较高		3
	NQO1	rs1800566	C/T	疗效较好		2A
	SLC28A3	rs7853758	C/C	毒副较高		2B
	SLC28A3	rs885004	C/C	毒副较高		2B
雷替曲塞	TYMS	rs34743033	2R/3R	毒副较高	毒副较高	3
顺铂	ERCC1	rs11615	T/C	疗效中度, 毒副较高	疗效较差,毒副较高	2B
	TPMT	rs1142345	A/A	疗效较好		3
	XPC	rs2228001	C/A	毒副较高		1B
	TP53	rs1042522	C/G	疗效较差, 毒副较高		2B

药物或方案	基因	位点	基因型	类别	临床提示	证据等级
	ERCC1	rs3212986	G/G	毒副较高		2B
	XRCC1	rs25487	A/G	疗效较差, 毒副较低		2B
	ERCC2	rs1799793	G/G	疗效较差		3
	GSTT1	GSTT1 基因缺陷	野生型	毒副较高		3
	GSTM1	GSTM1 基因缺陷	纯合缺陷突变	疗效较好		2B

- ◇ 阅读帮助：本报告中对于药物基因组学生物标志物的临床注释信息主要来源于 PharmGKB。证据等级分类标准如下：
- ▶ 1A：在临床药理学实施联盟（CPIC）或医学界认可的 PGx 指南中明确注释的药物-变异的关联性，或在 PGRN 网站或主流医疗系统中用于临床实践的。
  - ▶ 1B：优势证据显示变异-药物组合的关联性。该关联性在具有显著 p 值的多个队列中得到重复，并且通常来自于大规模高水平研究。
  - ▶ 2A：具有 2B 等级证据的变异-药物组合的注释，当所涉及基因被 PharmGKB 数据库定义为 VIP（非常重要的药物基因组学）基因时。2A 水平的变异发生在已广泛了解的药物基因组中，因此功能意义更大。
  - ▶ 2B：具有中等相关性证据的变异-药物组合的注释。该相关性必须可以重复，但可能有一些研究没有显示统计学意义，和/或效应量可能很小。
  - ▶ 3：在单一重要（尚未重复）的研究中评估的变异-药物组合关联性注释，或经多项研究评估但缺乏明确的关联证据的变异-药物组合关联性注释。
  - ▶ 4：基于单一病例报告，或非显著性研究，或基于体外试验，分子或功能测定证据的注释。
  - ▶ NA：未划分或现有数据不足以支持证据等级分类，参考具有统计学意义的研究结论。
  - ▶ 有关临床注释和证据水平的更多信息，请登录网站 (<https://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>) 进行查询。
- ◇ 请注意，药物基因组学对药物的指导依据是基于药物在体内的代谢过程的，还应结合病人的临床诊断、疾病分期、分型等综合确定治疗方案。例如：他莫昔芬是一种前体药物，在体内代谢后生成活性成分 endoxifen 并发挥药效。当基因检测结果为 CYP2D6 弱代谢型时，与正常代谢型相比，在他莫昔芬辅助治疗中，1) endoxifen 浓度降低，2) 复发可能性增加，3) 无进展和无复发生存率降低。然而，当患者并非适合激素辅助治疗的乳腺癌患者，即使基因检测结果为 CYP2D6 正常代谢型，也不能够从他莫昔芬辅助治疗中获益。

## 肿瘤遗传/易感性风险检测结果

### | 致病性/疑似致病性变异

基因	变异描述	变异方式	基因型	相关表型
本次检测范围内未发现与肿瘤遗传/易感性风险相关的致病性/疑似致病性基因变异				

### | 临床意义未明变异列表

基因	变异描述	变异方式	基因型	相关表型
BRCA1	NM_007294:exon10 c.2726A>T;p.Asn909Ile	错义突变	杂合突变	BRCA 相关乳腺癌-卵巢癌综合征
RB1	NM_000321:exon19 c.1861C>A;p.Arg621Ser	错义突变	杂合突变	视网膜母细胞瘤 (RB)
RNF43	NM_017763:exon6 c.662G>A;p.Arg221Gln	错义突变	杂合突变	无柄锯齿状息肉病癌症综合征 (SSPCS)

- ◇ 对相关遗传性肿瘤风险基因的检测范围包括相关基因的全外显子及毗邻剪接区域，检测的变异类型为点突变、小片段插入/缺失和重复等。对上述基因的检测不包括大片段重排和基因组结构变异（例如复制与倒位重排、及位于基因调节区或深度内含子区的突变）。
- ◇ 对相关遗传性肿瘤风险基因的覆盖范围为：BRCA1/BRCA2>99%，MLH1/MSH2/MSH6>95%，其他基因>90%。
- ◇ 本报告根据人类基因组变异协会（HGVS: Human Genome Variation Society）规则进行变异的描述。根据美国医学遗传学与基因组学学会（The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）遗传变异分类标准与指南进行突变的分类注释，即对变异分为五类：致病性（Pathogenic, 5类），疑似致病性（likely pathogenic, 4类），意义不明确的（uncertain significance, 3类），疑似良性（likely benign, 2类），和良性（benign, 1类）。本报告对1类和2类变异不做展示。

## 检测结果列表

### 基因单碱基突变、小片段插入缺失

基因	变异类型	cDNA 改变	氨基酸改变	外显子	转录本	变异频率
AURKA	错义突变	c.231G>T	p.Lys77Asn	exon3	NM_003600	20.60%
CASP8	错义突变	c.1064T>G	p.Leu355Trp	exon8	NM_001080125	62.10%
CDK12	错义突变	c.1958C>A	p.Pro653His	exon3	NM_015083	30.80%
DHX35	错义突变	c.1534G>A	p.Ala512Thr	exon16	NM_021931	58.50%
ERBB2	错义突变	c.428G>A	p.Arg143Gln	exon3	NM_004448	48.70%
FAT1	移码缺失突变	c.12882del	p.His4295Thrfs*54	exon25	NM_005245	51.80%
FAT1	错义突变	c.3235G>A	p.Val1079Ile	exon2	NM_005245	20.80%
FAT3	错义突变	c.7507G>C	p.Ala2503Pro	exon9	NM_001008781	16.70%
FGF3	错义突变	c.544G>A	p.Val182Met	exon3	NM_005247	64.00%
FOXO4	错义突变	c.1000G>A	p.Val334Ile	exon2	NM_005938	69.00%
FSCB	错义突变	c.1924G>A	p.Ala642Thr	exon1	NM_032135	46.10%
GATA1	错义突变	c.944A>G	p.Lys315Arg	exon6	NM_002049	99.40%
GRIN2A	移码缺失突变	c.3443del	p.Pro1148Argfs*20	exon13	NM_001134407	23.10%
IDH1	错义突变	c.356G>A	p.Arg119Gln	exon4	NM_005896	2.90%
INHBA	错义突变	c.551G>T	p.Gly184Val	exon3	NM_002192	38.10%
KDM5A	错义突变	c.4201G>T	p.Ala1401Ser	exon25	NM_001042603	27.30%
KDM5C	错义突变	c.3941G>A	p.Arg1314Gln	exon23	NM_004187	99.40%
MTMR3	错义突变	c.2290G>T	p.Gly764Cys	exon17	NM_021090	60.40%
NF1	非移码插入突变	c.4272_4274dup	p.Leu1425dup	exon32	NM_000267	7.20%
NFE2L2	错义突变	c.101G>C	p.Arg34Pro	exon2	NM_006164	62.20%
NOTCH1	终止突变	c.1270G>T	p.Glu424Ter	exon8	NM_017617	59.30%
NOTCH2	错义突变	c.6295A>G	p.Met2099Val	exon34	NM_024408	51.40%
OBSL1	错义突变	c.1243C>T	p.Arg415Trp	exon2	NM_015311	20.70%
OSBPL9	错义突变	c.983A>G	p.Asn328Ser	exon13	NM_024586	21.60%
PALB2	错义突变	c.3379T>C	p.Cys1127Arg	exon13	NM_024675	62.00%
PALB2	错义突变	c.2978C>A	p.Thr993Lys	exon9	NM_024675	19.50%
PDE4DIP	错义突变	c.1012G>A	p.Ala338Thr	exon10	NM_001198832	21.60%
PIK3CD	错义突变	c.532T>C	p.Trp178Arg	exon5	NM_005026	74.80%
RAI14	错义突变	c.1629A>C	p.Leu543Phe	exon15	NM_015577	46.50%
SMAD2	错义突变	c.764C>T	p.Ser255Phe	exon7	NM_001003652	14.60%
TET2	错义突变	c.2604T>G	p.Phe868Leu	exon3	NM_001127208	75.00%
TP53	错义突变	c.659A>G	p.Tyr220Cys	exon6	NM_000546	60.30%
TRAP1	终止突变	c.10G>T	p.Glu4Ter	exon1	NM_016292	23.00%
TSC2	错义突变	c.331G>T	p.Gly111Trp	exon4	NM_000548	57.00%
TYK2	错义突变	c.2254A>T	p.Ser752Cys	exon16	NM_003331	82.90%
USP34	错义突变	c.4319C>T	p.Ala1440Val	exon31	NM_014709	30.20%

◇ 本报告对良性或可能良性变异不进行展示。

## | 基因重排

基因	融合伴侣	融合基因转录本	外显子	变异频率
ALK	未检出基因重排			
RET	未检出基因重排			
ROS1	未检出基因重排			
NTRK1	未检出基因重排			
NTRK2	未检出基因重排			
NTRK3	未检出基因重排			
FGFR1	未检出基因重排			
FGFR2	未检出基因重排			
FGFR3	未检出基因重排			
BRAF	未检出基因重排			
EWSR1	未检出基因重排			

## 基因拷贝数变异

基因	染色体	拷贝数变异起始位置	拷贝数变异终止位置	变异倍数	变异类型
CCND1		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
CD274		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
CDKN2A		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
CDKN2B		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
EGFR		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
ERBB2		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
FGF19		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
FGF3		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
FGF4		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
MDM2		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
MDM4		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
MET		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
FGFR1		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			
CDK4		未检出有临床显著意义的基因拷贝数变异			

◇ 阅读帮助：本报告根据人类基因组变异协会（Human Genome Variation Society, HGVS）规则进行变异的描述。“c.”表示 cDNA 序列，“p.”表示氨基酸序列。cDNA 为参考序列时：

- ▶ 替换，以符号">"进行表示，如：c.123A>T，表示第 123 位的 A 被 T 所取代；缺失，以“del”进行表示，如：c.123delA，表示第 123 位发生 A 的缺失；
- ▶ 插入，以“ins”进行表示；如：c.123\_124insAGG，表示与参考序列相比，在第 123 与 124 位点之间插入了三个碱基 AGG；
- ▶ 插入缺失，指与参考序列相比，一个或多个碱基被其他碱基所取代的现象，并且这种变异不包括替换突变、倒置以及转换突变；以“delins”进行表示；如：c.123delinsGA，表示与参考序列相比，第 123 位缺失了一个碱基，同时缺失的碱基被 GA 做取代；
- ▶ 重复，以“dup”进行表示；如：c.123\_125dupT，表示从第 123 位到第 125 位发生了 T 的重复。

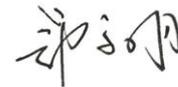
氨基酸为参考序列时：

- ▶ 替换，如 p.Trp123Cys，表示第 123 位的 Trp 被 Cys 取代（错义突变）；p.Trp123Ter(p.Trp123 \*），表示第 123 位的 Trp 翻译终止（无义突变）；p.Cys123=，表示基因突变之后，氨基酸没有发生改变（同义突变）；
- ▶ 缺失，如 p.Ala1\_Ser3del，表示多肽序列中从第 1 位的 Ala 到第 3 位的 Ser 发生了缺失；
- ▶ 插入，如 p.Lys1\_Gly2insGlnSerLys，表示在第 1 位的 Lys 和第 2 位的 Gly 之间插入了 GlnSerLys；
- ▶ 插入缺失：如 p.Cys123delinsTrpVal，表示第 123 位的 Cys 缺失，同时被 TrpVal 取代；
- ▶ 重复，如 p.Ala1[10]，表示第 1 位的 Ala 重复了 10 次；
- ▶ 移码突变，在起始密码子和终止密码子之间的读码框发生了改变；以“fs”进行表示；如 p.Arg1ProfsTer23，表示第 1 位的 Arg 是首个发生改变的氨基酸，且 Arg 变为 Pro，同时发生移码突变后，终止密码的位置变为第 23 位。

检验者：



审核者：



检测日期：

2020-04-02 11:21

报告日期：

2020-04-11 13:42

## 检测结果详解

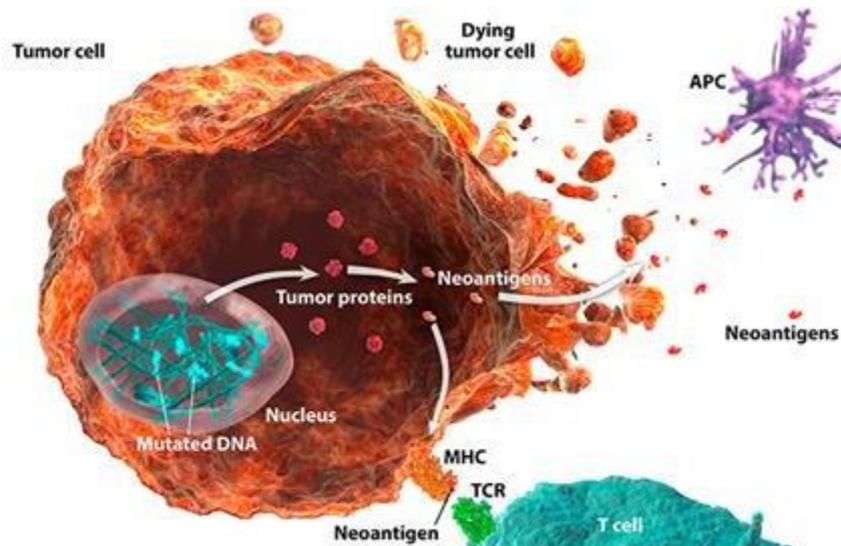
### 靶向治疗用药详解

基因变异	EGFR L858R
基因介绍	EGFR 编码表皮生长因子受体。表皮生长因子受体结合的配体，包括表皮生长因子（EGF）、转化生长因子（TGF- $\alpha$ ），激活下游的信号转导通路包括典型致癌 MAPK 和 PI3K/Akt/mTOR 信号级联反应，最终导致细胞的增殖、迁移和分化的变化（PMID: 18045542）。虽然 EGFR 通常在正常成人组织中以低水平表达，但是在许多癌症类型例如肺癌，脑癌，结直肠癌和头颈癌（PMID: 10880430）中发现通过突变和/或 EGFR 基因的扩增使该受体过度激活。在脑癌和结直肠癌中，EGFR 基因的拷贝数扩增导致受体过表达（PMID: 11426640）。然而，在肺癌中，最普遍的 EGFR 改变是激酶结构域中的突变，导致受体的结构性激活形式（PMID: 15329413）。在胰腺癌和结直肠癌中偶尔发现 EGFR 的激活突变（PMID: 24827134）。
可能敏感药物	埃克替尼，厄洛替尼+贝伐珠单抗，阿美替尼，厄洛替尼+Ramucirumab[雷莫芦单抗]，达可替尼，阿法替尼，吉非替尼，奥希替尼，厄洛替尼
可能耐药药物	无

### 相关临床试验信息

NCT ID	病种, 临床状态	招募开始时间	试验分期	试验地点	干预方式
NCT04160494	Malignant Glioma	November 13, 2019	Phase 1	United States	D2C7-IT (6920 ng/mL via convection-enhanced delivery);Atezolizumab (1200 mg every three weeks)
NCT04161560	Drug Safety ; Drug Specificity	November 13, 2019	Phase 1	China	Cetuximab-IRDye800
NCT04150744	Immunosuppression;Radiofrequency Ablation;Tumor Immunity	November 5, 2019	Phase 2	China	radiofrequency ablation
NCT04147351	NSCLC Stage IIIB~IV	November 1, 2019	Phase 2	.	Atezolizumab Injection; bevacizumab Injection
NCT04147351	NSCLC Stage IIIB~IV	November 1, 2019	Phase 2	.	Atezolizumab Injection; bevacizumab Injection
NCT04147351	NSCLC Stage IIIB~IV	November 1, 2019	Phase 2	.	Atezolizumab Injection; bevacizumab Injection
NCT04143607	Locally Advanced or Metastatic NSCLC	October 29, 2019	Phase 3	China	Gefitinib + placebo ASK120067;Placebo Gefitinib 250 mg;Placebo ASK120067;Gefitinib 250 mg;ASK120067 + placebo

## | 免疫治疗相关分子标志物



图示：肿瘤细胞激活免疫反应的模式图 (via Bristol-Myers Squibb Company.)

- ✧ Tumor cell 肿瘤细胞; Dying tumor cell 肿瘤细胞死亡; APC Antigen-presenting cells 抗原递呈细胞; Mutated DNA 突变 DNA; Nucleus 细胞核; Tumor proteins 肿瘤蛋白; Neoantigens 新生抗原; MHC Major Histocompatibility Complex 主要组织相容性复合体; TCR T cell receptor T 细胞 (抗原) 受体。

肿瘤免疫疗法具有独特优势，近年来发展迅速

传统的肿瘤治疗方法包括手术治疗、放疗、化疗以及靶向药疗法四类。然而这四种方法均有各自的局限性：手术切除无法解决微小病灶以及转移性病灶的问题，且手术效果取决于患者肿瘤组织形态以及医生经验；放疗、化疗对于身体正常组织器官有较大的毒副作用；靶向药容易产生耐药性等问题。

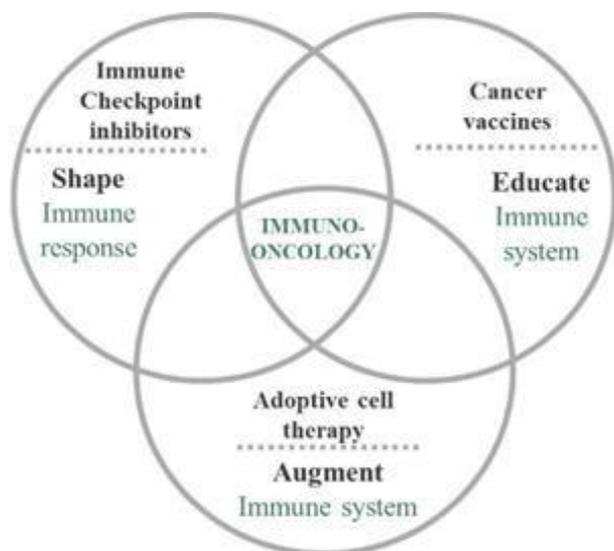
肿瘤免疫疗法是新一代的抗肿瘤疗法，其基本思路是通过解除肿瘤微环境的免疫抑制、提高树突状细胞的抗原呈递功能及促进产生保护性 T 细胞等方式激活人体自身的免疫系统，从而达到识别和杀伤癌细胞的目的。基于 ICI 药物以及嵌合抗原受体 (CAR) 修饰 T 细胞 (CAR-T) 的研究进展，2013 年《科学》杂志将肿瘤免疫疗法列为年度十大科学突破首位。2016 年，美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年报将肿瘤免疫治疗选为 “Advance of the Year”，肿瘤免疫疗法在理论上和临床上均进入全面加速发展的阶段。

肿瘤免疫疗法相比于传统疗法，具有独特的优势。由于免疫疗法的机制在于激活自身的免疫系统，识别并清除肿瘤细胞，因此一旦起效，患者将有可能获得动态的、持续的抗肿瘤免疫反应，肿瘤复发率低，甚至对于晚期癌症可实现临床治愈。另一方面，已有的临床实验数据显示，免疫药物整体而言比较安全，不良反应率较低。

目前肿瘤免疫疗法相关科学或临床研究主要集中在四个领域：免疫检查点抑制剂、过继性细胞疗法、肿瘤疫苗和微生物组。微生物组对于肿瘤免疫的影响目前处于概念验证的阶段，另外三种疗法与免疫系统的关系如右图所示：

- Immune Checkpoint inhibitors 免疫检查点抑制剂 ICIs
- Adoptive cell therapy 过继细胞疗法
- Cancer vaccines 癌症疫苗

目前已获批的 ICIs 主要为 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 两类。



CTLA-4 又名 CD152，与 T 细胞表面的共刺激分子受体 CD28 具有高度的同源性。当 T 细胞被活化后，CTLA-4 转位至细胞表面，与 CD28 竞争性结合抗原呈递细胞 (APC) 表面的 B7 (CD80、CD86) 受体，从而介导 T 细胞抑制信号通路的激活。缺乏 CTLA-4 的小鼠模型表现为全身多个器官爆发式的淋巴细胞浸润致死，显示了 CTLA-4 信号通路的免疫抑制功能。T 细胞表面的细胞程序性死亡 1 受体 (PD-1) 被证明是其抗肿瘤过程中更为显著的负调因子。T 细胞通过通过表面受体 TCR 识别肿瘤抗原后会释放大量炎性细胞因子，包括干扰素 $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )。IFN- $\gamma$  强烈地刺激肿瘤细胞表达 PD-1 的配体 PD-L1，而 PD-1/PD-L1 的结合则会激活 PD-1 信号通路，造成 T 细胞耗竭。此外，PD-L1 被证明还可与 CD80 互作，向 T 细胞传递抑制信号。因此，PD-1 和 PD-L1 抗体通过阻遏抑制信号的产生、减少 T 细胞耗竭，从而达到治疗肿瘤的目的。

尽管免疫检查点抑制剂具有多种优越性，但仍然面临较大的挑战

对于 PD-(L)1 单药的治疗法，不同癌种响应率差别较大，整体有效率较低。对于霍奇金淋巴瘤和结缔组织增生恶性黑色素瘤，单药疗法的客观缓解率 ORR 保持在 87% 和 70%，但对于非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌等癌种，ORR 仅有 15%-20%。究竟哪些患者能够从免疫治疗中更好的获益，还需要辅以体外诊断 (IVD) 从而进行用药指导；其次，还存在耐药性、超进展以及假性进展等问题。超进展是指肿瘤反常的加速生长现象。这一现象在 ICI 治疗中发生的比例约为 9%，在大于 65 岁的老年患者中为 19%，远大于化疗及靶向药。假性进展是指肿瘤在治疗过程中先增大后减小的现象，目前对于这一现象还没有很好的解释。

在这一背景下，为获得更理想的抗肿瘤应答率和持久性，以 PD-(L)1 抗体为“基石”的免疫组合法 (I/O combo) 应运而生，主要策略包括与其他肿瘤免疫疗法、靶向药、化疗或放疗等联合用药。由于免疫系统和肿瘤免疫机制的复杂性，组合效应叠加使得系统复杂度进一步提升，结果更难以预测。在药物开发阶段的临床患者入组以及药物上市后的药物选择方面，通过 biomarker 进行体外诊断，从而对患者筛选以及用药指导，同样是促使药物发挥疗效极其重要的影响因素。

伴随诊断的需求在肿瘤治疗的靶向药阶段就已经逐渐出现，但靶向药由于其作用机制较为明确，伴随诊断仅需对某一个/几个特定的基因类型进行检测，较为便捷因而相对成熟。肿瘤免疫疗法的伴随诊断涉及到免疫过程的多个阶段，其中的机制复杂交错，大多数情况下在科研上仍没有被充分解释，这对伴随诊断的准确性带来了极大的挑战。从概念上来说，肿瘤免疫治疗的核心在于帮助免疫系统更好地识别肿瘤这一异于自体正常情况的组织，解除肿瘤微环境的免疫抑制、加强肿瘤杀伤能力。因此，对不同分子标志物的全局检测，和对不同标志物所代表的分子机制，以及相互作用的理解，是免疫疗法体外诊断的核心。目前，对于 ICIs，主流分子标志物 (FDA 批准或 NCCN 指南推荐) 包括：PD-L1 蛋白表达水平，肿瘤突变负荷 (TMB)，微卫星状态 (MS status)；获得较多研究支持、有潜力的分子标志物有：肿瘤新生抗原负荷 (TNB)，I 型 HLA 杂合性，以及一系列基因变异等。

### 肿瘤新抗原，I 型 HLA 与新抗原负荷：个性化的肿瘤疫苗，和 ICIs 新型标志物

肿瘤的发生与免疫系统的功能密切相关。在免疫系统中，MHC (主要组织相容性复合体, major histocompatibility complex) 是所有生物相容复合体抗原的一种统称。HLA (human leucocyte antigen) 就是人类的 MHC 基因，即人类白细胞抗原，位于 6 号染色体，它所在的区域是人类基因组中多态性最高的区域之一，有高达上千个等位基因。HLA 基因主要分为 HLA I 类基因和 II 类基因，HLA I 类基因包括 HLA-A、HLA-B、HLA-C，II 类基因包括 HLA-DR、HLA-DM、HLA-DP 等。HLA 基因编码产物在细胞毒性 T 细胞反应中作用至关重要，可以在细胞表面呈递可被 T 细胞受体识别的肽段。HLA I 类分子主要与内源性的抗原结合，在内质网中形成抗原肽-HLA-I 类分子复合物，被转运到细胞表面，供 CD8+ T 细胞识别；HLA II 类分子主要与外源性抗原结合，通过内吞、吞噬作用将抗原摄取到抗原呈递细胞 (APC) 内，在内质网中形成抗原肽-HLA-II 类分子复合物，转运到细胞表面，供 CD4+ T 细胞识别。已经证实，HLA 复合体中存在控制免疫应答的基因以及 HLA 参与约束免疫细胞间相互作用，这表示 HLA 涉及生命活动的各个水平与多个方面。研究表明，HLA 分型可能影响对免疫疗法的响应。癌细胞的蛋白编码基因中存在的突变是新抗原的潜在来源，这种新抗原可以成为肿瘤免疫治疗的生物标志物，帮助 T 细胞有效识别肿瘤细胞，促进免疫系统特异性靶向癌症，防止宿主癌症发展。MHC 分子可以将肿瘤细胞特异的新抗原递呈到肿瘤细胞膜外，进而被细胞毒性 T 细胞识别并杀伤。通过评估肿瘤样本中所有突变基因与 MHC 分子的亲和力，可以获得肿瘤样本中候选的新抗原，从而制备安全有效的肿瘤特异 T 细胞。

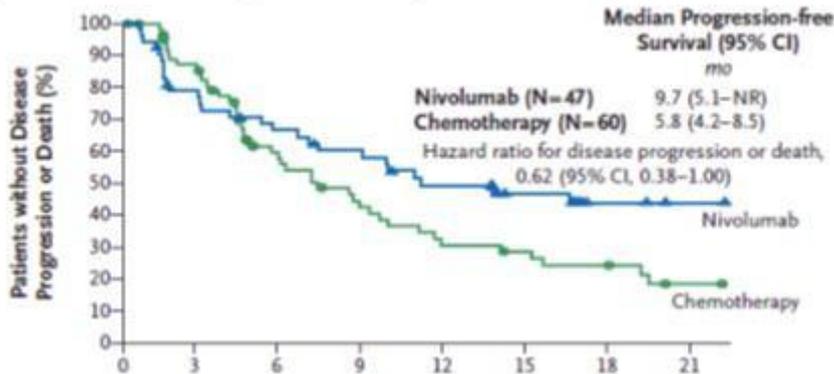
“Neoantigens (新抗原)” 就是肿瘤中的突变多肽，在正常组织中不存在。通常情况下，抗原性越强，免疫治疗效果越好。

肿瘤新生抗原负荷 (TNB, Tumor Neoantigen Burden) 是反应肿瘤细胞中总的新生抗原数量的一个指标，通常以每百万碱基 (Mb) 的肿瘤基因组区域中包含的肿瘤新生抗原数量来表示，TNB 指标基于肿瘤新生抗原预测软件流程结果提出，现阶段可作为 TMB 指标的一个辅助指标。TNB 水平高的肿瘤患者，代表其肿瘤细胞表面的肿瘤新生抗原数量越多，免疫细胞能对肿瘤细胞产生更有效的杀伤作用，预示着 TNB 水平高的肿瘤患者，能对免疫检查点抑制剂药物有更好的治疗响应。

### 肿瘤突变负荷 (TMB)

肿瘤突变负荷 (Tumor mutational load, TMB) 的定义为每个癌症组织全外显子测序或靶向测序每百万碱基 (Mb) 中的体细胞突变数目。新的突变产生的肿瘤特异性抗原, 是激活肿瘤特异性T 细胞反应的重要因素。很多研究都发现不同肿瘤及不同患者中, 突变负荷和肿瘤特异性抗原与免疫检查点抑制剂治疗效果之间存在相关性。

Progression-free Survival among Patients with High Tumor-Mutation Burden



多项临床研究发现, 在不同肿瘤类型的患者中, 突变负荷和肿瘤特异性抗原与免疫治疗效果之间存在相关性。CheckMate-026 研究比较PD-L1 表达阳性的IV 期或复发性非小细胞肺癌患者中纳武利尤单抗单药治疗与含铂化疗的疗效, 结果显示纳武单抗用于 PD-L1 表达 $\geq 5\%$ 的患者无进展生存期与化疗相比没有改善。后期探索性分析发现, 按照 TMB 的三分位数将患者分为 TMB 高、中、低三组, 在高 TMB 组, 纳武利尤单抗与含铂化疗相

比, 客观缓解率升高 (46.8% vs 28.3%), PFS 明显延长 (中位 PFS 为 9.7 对 5.8 个月)。

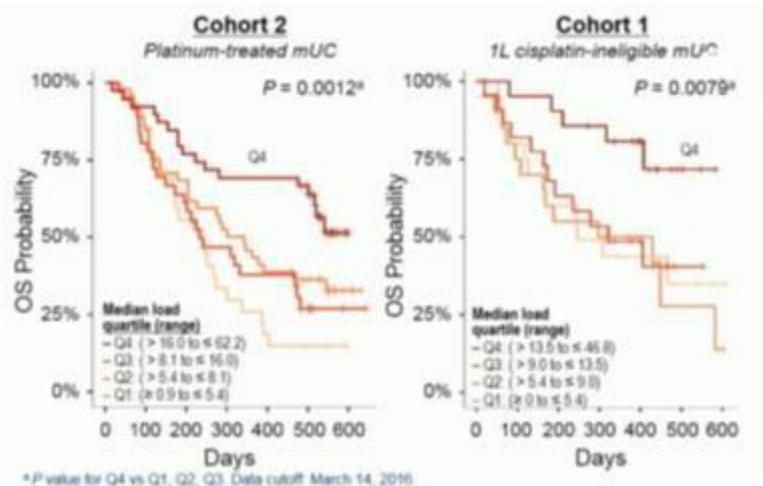
在另一项针对非小细胞肺癌的临床研究中, 研究者以中位 TMB 为分界, 将患者分为高 TMB 组和低 TMB 组, 在发现队列中, 高 TMB 与低 TMB 组接受帕博利珠单抗治疗的可持续临床获益率分别为 73%和 13%, 在验证队列中, 高 TMB 与低 TMB 组的可持续临床获益率分别为 83%和 22%<sup>21</sup>。Checkmate-227 研究结果提示, TMB $\geq 10$  的非小细胞肺癌患者一线接受纳武利尤单抗和 Ipilimumab 联合治疗, 无论 PD-L1 表达状态如何, 联合治疗组的客观缓解率和 PFS 均优于化疗组 (客观缓解率 45.3% vs 26.9%; PFS 7.2 个月 vs 5.5 个月; HR0.58, 97.5% CI, 0.41 to 0.81; P < 0.001)。

一项临床研究以接受Atezolizumab 作为二线治疗的非小细胞肺癌患者作为研究对象, 通过检测循环肿瘤 DNA (Circulating tumor DNA, ctDNA) 计算 bTMB, 研究结果显示, bTMB $\geq 16$  的患者中, Atezolizumab 跟化疗相比 PFS 明显延长。

一项针对黑色素患者的临床研究显示, 接受 Ipilimumab 达到长期临床获益的患者, TMB 明显高于未达到长期临床获益的患者。在发现队列中, 高 TMB (> 100 mutations) 的患者 OS 延长, 在验证队列中, 高 TMB (> 100 mutations) 的患者 OS 有延长的趋势。

Atezolizumab 的一项 II 期临床研究发现 PD-L1 表达水平、膀胱癌亚型和突变负荷可独立预测患者对 Atezolizumab 的敏感性。Atezolizumab 有响应组的 TMB 平均为 12.4/Mb, 显著高于非响应组 6.4/Mb (p < 0.0001)。在该临床试验中, 经一线铂类化疗后进展的患者队列中, TMB 最高的前四分之一的患者经 Atezolizumab 治疗后生存率显著高于其它患者, 这一发现在顺铂不耐受而接受 Atezolizumab 作为一线治疗的队列中得到验证

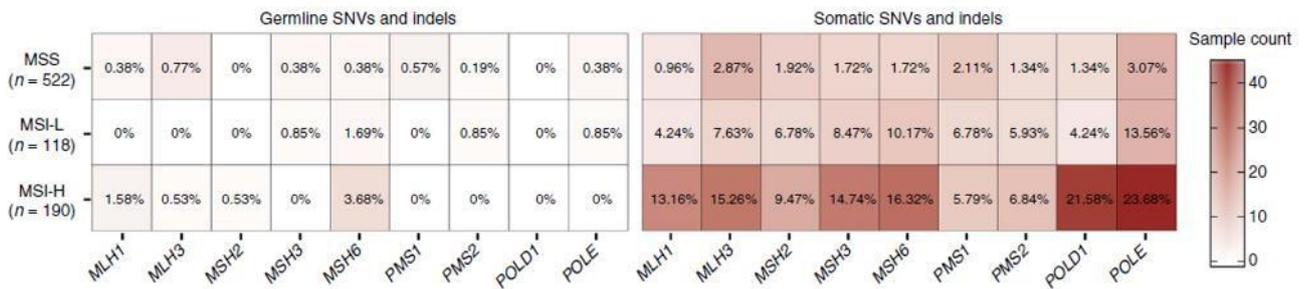
(p<0.01)。



## | 微卫星状态 (MS status)

微卫星(Microsatellite)是一种短的串联重复序列(short tandem repeat, STR), 广泛分布于真核生物基因组中, 由 2~6 个核苷酸的串联重复片段构成, 一般重复 5-50 次。微卫星不稳定 (Microsatellite Instability, MSI) 是指与正常组织相比, 在肿瘤细胞中微卫星序列发生变异, 出现新的微卫星等位基因现象。其发生机制主要包括重复序列中 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。

NCCN 建议以下患者检测 MMR 或 MSI: 1) 年龄低于 70 岁的结直肠癌患者; 2) 高于 70 岁且符合 Bethesda 指南的结直肠癌患者; 3) 转移性结直肠癌患者。dMMR 患者在生物学上和 MSI-H 属于同一人群。采用 NGS 检测的结果与用 IHC 检测 MMR 和用 PCR 检测 MSI 结果高度一致。PETACC-3 试验显示, 在肠癌中, MSI-H 在 II 期患者比 III 期患者中更常见(22% vs. 12%)。IV 期结直肠肿瘤中 MSI-H 的比例约为 3.5%。dMMR 或 MSI-H 是 II 期肠癌患者预后最佳的分子标志物。



图示: MMR, POLE 和 POLD1 基因的胚系和体细胞突变与肿瘤中的 MSS, MSI-L 和 MSI-H 关系; 热图和格子标签分别报告每个类别中包含突变的样本的数量和百分比。

多个临床研究证实了微卫星不稳定与 ICIs 治疗高度相关。II 期临床试验 (NCT01876511) 41 位进展期转移性结直肠癌患者, 分为 dMMR 结直肠癌组 (N=11)、pMMR 结直肠癌组 (N=21) 和 dMMR 非结直肠癌组 (N=9), 静脉注射帕博丽珠单抗 10mg/kg, 两周一次。dMMR 结直肠癌患者免疫相关客观反应率和 20 周无进展生存率分别为 40% (4/10)、78% (7/9); pMMR 结直肠癌患者的免疫相关客观反应率和 20 周无进展生存率分别为 0% (0/18)、11% (2/18)。dMMR 结直肠癌组的中位无进展生存期 (mPFS) 和总生存期 (OS) 未达到。pMMR 结直肠癌组的疾病进展或死亡的风险比为 0.10 [P < 0.001], 死亡风险比为 0.22 [P=0.05]。dMMR 非结直肠癌组的 20 周免疫相关客观反应率和免疫相关无进展生存率与 dMMR 结直肠癌组类似, 分别为 71% (5/7), 67% (4/6)。进一步全外显子测序发现, dMMR 肿瘤样本的平均体细胞变异为 1782, pMMR 肿瘤样本的平均体细胞变异数为 73 [P=0.007], 高突变负荷与无进展生存期的延长有关 [P=0.007]。

在 5 项临床试验中, 共 149 位 MSI-H 或 dMMR 实体瘤患者 (其中 90 位结直肠癌患者, 其余 59 位罹患其他 14 种实体瘤) 接受帕博丽珠单抗治疗, 客观缓解率 (ORR) 为 39.6% (95%CI: 31.7, 47.9), 11 位患者完全缓解, 48 位患者部分缓解, 78% 的患者缓解时间超过半年。结直肠癌患者和其他 14 种实体瘤患者的 ORR 分别为 36% 和 46%。一项 II 期临床试验 (NCT02060188) 研究发现, 74 例经过至少一次治疗的 MSI-H (或 dMMR) 结直肠癌患者接受纳武利尤单抗治疗, 客观缓解率为 31%, 中位无进展生存期为 14.3 个月, 12 个月的无进展生存率为 48.4%, 中位总生存期未达到, 6 个月和 12 个月的总生存率分别为 83.4% 和 73.8%。

## | 肿瘤遗传/易感性风险基因

本次未检测到肿瘤遗传/易感性相关基因的致病性或疑似致病性变异。

### 肿瘤遗传/易感风险检测列表

肿瘤	相关基因
乳腺癌和卵巢癌	BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDH1, CHEK2, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, FANCA, ATR
结直肠癌	APC, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, PTEN, SMAD4, STK11, TP53, ATM, POLD1, POLE, BLM, EPCAM, GALNT12, GREM1, NTHL1, RNF43, AXIN2, BMPR1A
前列腺癌	BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, FH, RAD51D, PALB2, NBN, PMS2, MSH2, MSH6, RAD51C, MRE11A, BRIP1
胰腺癌	STK11, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, BRCA1, BRCA2
胃癌	CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, SMAD4, STK11, APC, ATM, BLM, TP53, PTEN, BRCA1, BRCA2
子宫内膜癌	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN, POLD1, POLE
肾癌	VHL, WT1, TSC1, TSC2, FH, BAP1
食管癌	BRCA2, BLM, PALB2
胃肠道间质瘤	KIT, PDGFRA, SDHB, SDHC, SDHD, NF1
黑色素瘤	CDKN2A, CDK4, BAP1
嗜铬细胞瘤综合征	SDHD, SDHC, SDHB, VHL, RET, MAX
视网膜母细胞瘤	RB1
多发性内分泌腺瘤	MEN1, RET, CDKN1B, PRKAR1A
甲状腺髓样癌	RET
多发性神经纤维瘤	NF1, NF2

## 参考信息

### 基因列表

共检测基因 580 个。

其中：靶向药物相关基因 85 个，化疗/内分泌药物相关基因 33 个，肿瘤遗传易感相关基因 69 个，免疫治疗相关基因 36 个，评估微卫星状态的串联重复序列 240 个，用于评价肿瘤突变负荷/肿瘤新抗原的基因 547 个。

其中，对 547 个基因报告单碱基和小片段基因变异，对 11 个基因报告基因重排，对 14 个基因报告拷贝数变异，对 33 个基因报告基因多态性。

具体列表如下：

以检测目的分类

#### 靶向药物相关基因 85 个

ABL1	AKT1	ALK	AR	ARAF	ATM	ATR	BRAF
BRCA1	BRCA2	CDK12	CDK4	CDK6	CDKN1A	CDKN2A	CHEK2
CRKL	CSF1R	CTNNB1	DDR2	EGFR	ERBB2	ERBB3	ERBB4
ERCC2	ESR1	EWSR1	EZH2	FANCA	FANCC	FBXW7	FGFR1
FGFR2	FGFR3	FGFR4	FLI1	FLT3	FYN	GNA11	GNAQ
HRAS	IDH1	IDH2	JAK2	JAK2	KDM6A	KDR	KIT
KRAS	MAP2K1	MAP2K2	MAPK1	MAPK3	MDM2	MET	MTOR
NF1	NOTCH1	NRAS	NTRK1	NTRK2	NTRK3	PDGFRA	PDGFRB
PIK3CA	PIK3CD	PIK3R1	PTCH1	PTEN	PTPN11	RAC1	RAF1
RET	RICTOR	ROS1	SF3B1	SMARCB1	SMO	SPOP	SRSF2
TP53	TSC1	TSC2	U2AF1	ZRSR2			

#### 免疫治疗相关基因 36 个

ALK	ATM	ATR	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CCND1	CD274
CHEK1	CHEK2	DNMT3A	EGFR	FANCA	FGF19	FGF3	FGF4
HLA-A	HLA-B	HLA-C	KRAS	MDM2	MDM4	MLH1	MRE11A
MSH2	MSH6	PALB2	PMS2	POLD1	POLE	PTEN	RAD50
RAD51C	RAD51D	STK11	TP53				

#### 肿瘤遗传易感相关基因 69 个

APC	ATM	ATR	AXIN2	BAP1	BLM	BMPR1A	BRCA1
BRCA2	BRIP1	CDC73	CDH1	CDK4	CDKN1B	CDKN2A	CHEK2
DICER1	EPCAM	ERCC2	ERCC3	ERCC4	ERCC5	FANCA	FANCC
FH	FLCN	MAX	MEN1	MLH1	MSH2	MSH6	NBN
NF1	NF2	PALB2	PMS2	POLD1	POLE	PRKAR1A	PTCH1
PTEN	RAD50	RAD51C	RAD51D	RB1	RECQL4	RET	RNF43
SDHA	SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1
STK11	SUFU	TERT	TGFBR2	TP53	TP63	TSC1	TSC2
VHL	WT1	XRCC2	MUTYH	GREM1			

化疗/内分泌药物相关基因 33 个

ABCB1	ABCC2	CASP7	CBR3	CDA	CYP19A1	CYP2B6	CYP2C8
CYP2D6	CYP3A4	DHFR	DPYD	DYNC2H1	ERCC1	ERCC2	ESR1
GALNT14	GSTM1	GSTP1	GSTT1	MTHFR	MTR	NQO1	RRM1
SLC28A3	SLCO1B1	SOD2	TP53	TPMT	TYMS	UGT1A1	XPC
XRCC1							

以检测范围分类

报告重排（融合）的基因 11 个

ALK	RET	ROS1	NTRK1	NTRK2	NTRK3	FGFR1	FGFR2
FGFR3	BRAF	EWSR1					

报告拷贝数变异的基因 14 个

CCND1	CD274	CDKN2A	CDKN2B	FGFR1	EGFR	ERBB2	FGF19
FGF3	FGF4	MDM2	MDM4	MET	CDK4		

报告基因多态性的基因 33 个

ABCB1	ABCC2	CASP7	CBR3	CDA	CYP19A1	CYP2B6	CYP2C8
CYP2D6	CYP3A4	DHFR	DPYD	DYNC2H1	ERCC1	ERCC2	ESR1
GALNT14	GSTM1	GSTP1	GSTT1	MTHFR	MTR	NQO1	RRM1
SLC28A3	SLCO1B1	SOD2	TP53	TPMT	TYMS	UGT1A1	XPC
XRCC1							

报告单碱基变异和小片段基因变异的基因 547 个

AADAC	ABL1	ACPP	ACVR1	ADCY9	AFDN	AGAP3	AGK
AKAP8	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1	ANKRD11
APC	AR	ARAF	ARID1A	ARID1B	ARID2	ARID5B	ASPSCR1
ASXL1	ASXL2	ATM	ATP1B2	ATR	ATRX	AURKA	AURKB
AXIN1	AXIN2	AXL	B2M	BAP1	BARD1	BBC3	BCAS3
BCL10	BCL2	BCL2L1	BCL2L11	BCL2L14	BCL6	BCOR	BICC1
BIRC3	BLM	BMPR1A	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1
BRMS1L	BTK	CALR	CAMTA1	CARD11	CASP8	CBARP	CBFB
CBL	CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CD274	CD276	CD79A
CD79B	CDC73	CDH1	CDH11	CDH12	CDH6	CDK12	CDK4
CDK5RAP2	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C
CEBPA	CENPA	CHEK1	CHEK2	CHN1	CIC	CLMN	CNTNAP4
CREB3L1	CREB3L2	CREBBP	CRKL	CRLF2	CSDE1	CSF1R	CSF3R
GST7	CTCF	CTLA4	CTNNB1	CUL1	CUL3	CXCR4	DAXX
DCBLD1	DCUN1D1	DDR2	DDX3X	DHX35	DICER1	DIS3	DLAT
DNAH1	DNAJB1	DNAJC19	DNMT1	DNMT3A	DNMT3B	DOT1L	DPP6
DSCAM	E2F3	EED	EGFL7	EGFR	EIF1AX	EIF4A2	EIF4E
EIF5A	ELAC2	EP300	EPCAM	EPHA3	EPHA4	EPHA5	EPHA6
EPHA7	EPHB1	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC1	ERCC2	ERCC3

## 报告单碱基变异和小片段基因变异的基因 547 个

ERCC4	ERCC5	ERG	ERMP1	ERRFI1	ESR1	ETV1	ETV5
ETV6	EWSR1	EYA2	EZH2	FAF1	FAM155A	FAM175A	FAM46C
FANCA	FANCC	FAT1	FAT3	FBXO11	FBXW7	FGF12	FGF13
FGF19	FGF3	FGF4	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FH
FHIT	FIP1L1	FLCN	FLT1	FLT3	FLT4	FNTB	FOXA1
FOXL2	FOXO1	FOXO4	FOXP1	FSCB	FUBP1	FYN	FZD10
GALNT11	GATA1	GATA2	GATA3	GLI1	GMPS	GNA11	GNAQ
GNAS	GPS2	GRB7	GREM1	GRIN2A	GSK3B	H3F3A	H3F3B
H3F3C	HDAC7	HGF	HIST1H1C	HIST1H1E	HIST1H2BC	HIST1H2BD	HIST1H3A
HIST1H3B	HIST1H3C	HIST1H3D	HIST1H3E	HIST1H3F	HIST1H3G	HIST1H3H	HIST1H3I
HIST1H3J	HIST2H3D	HIST3H3	HLA-A	HNF1A	HOXB13	HRAS	ICOSLG
ID3	IDH1	IDH2	IFNGR1	IGF1	IGF1R	IGF2	IKBKE
IKZF1	IL10	IL7R	INHA	INHBA	INPP4A	INPP4B	INSR
IP6K1	IRF1	IRF4	IRS1	IRS2	ITPR2	JAK1	JAK2
JAK3	JUN	KDM4C	KDM5A	KDM5C	KDM5D	KDM6A	KDR
KEAP1	KIAA1217	KIT	KLF4	KMT2A	KMT2C	KMT2D	KRAS
LATS1	LATS2	LDLR	LMO1	LRP6	LRRFIP2	MAFB	MALT1
MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K1	MAP3K13	MAP3K14	MAPK1	MAPK3
MAX	MCL1	MDC1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1
MET	MGA	MIDN	MIEN1	MIPOL1	MITF	MLH1	MLST8
MPL	MRE11A	MSH2	MSH6	MST1	MST1R	MTAP	MTMR3
MTOR	MUC1	MUTYH	MX1	MYC	MYCL	MYCN	MYCNOS
MYD88	MYO18A	MYOD1	MYOF	NAB2	NBN	NCOA3	NCOR1
NDUFB11	NEGR1	NF1	NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NKX3-1
NLGN1	NONO	NOS2	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	NPM1
NR3C2	NRAS	NRG1	NSD1	NTRK1	NTRK2	NTRK3	NUP107
NUP93	OBSL1	OSBPL9	P2RY8	PAK1	PAK5	PALB2	PARK2
PARP1	PAX5	PBRM1	PDCD1	PDCD1LG2	PDE1C	PDE3A	PDE4D
PDE4DIP	PDGFRA	PDGFRB	PDPK1	PGR	PHF7	PHOX2B	PIBF1
PIK3C2G	PIK3C3	PIK3CA	PIK3CB	PIK3CD	PIK3CG	PIK3R1	PIK3R2
PIK3R3	PIM1	PLCG2	PLK2	PMAIP1	PMS1	PMS2	PNRC1
POLD1	POLE	PPM1D	PPP2R1A	PPP6C	PRCC	PRDM1	PRKACA
PRKAR1A	PTCH1	PTEN	PTPN11	PTPN22	PTPRD	PTPRS	PTPRT
PTPRZ1	RAB35	RAC1	RAD21	RAD50	RAD51	RAD51B	RAD51C
RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1	RAI14	RARA	RASA1	RB1
RBM10	RECQL4	REL	RET	RHEB	RHOA	RHPN1	RICTOR
RIPK4	RIT1	RMI2	RNF43	ROS1	RPS29	RPS6KA4	RPS6KB2
RPTOR	RUNX1	RYBP	SAMD9	SBNO2	SDCCAG8	SDHA	SDHAF2
SDHB	SDHC	SDHD	14-Sep	SETD2	SF3B1	SFPQ	SH2B3
SH2D1A	SH2D2A	SHBG	SHQ1	SLC1A2	SLC6A3	SMAD2	SMAD3
SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMARCD1	SMO	SOCS1	SORBS2	SOX17
SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SRC	SRP19	SRSF2	ST3GAL3
ST6GALNAC3	STAG2	STAT3	STAT5A	STAT5B	STAT6	STK11	STK40

报告单碱基变异和小片段基因变异的基因 547 个

SUB1	SUFU	SUZ12	SYK	SYNE1	TACC2	TACR3	TBL3
TBX3	TCEB1	TCF3	TCF7L2	TEK	TERT	TET1	TET2
TEX12	TFE3	TGFBR1	TGFBR2	THRB	TIMM8B	TLL1	TMEM127
TMPRSS2	TNFAIP3	TNFRSF14	TOP1	TP53	TP63	TRAF2	TRAF7
TRAP1	TSC1	TSC2	TSHR	TSHZ3	TYK2	U2AF1	UMPS
USP34	VHL	VTCN1	WHSC1	WT1	XIAP	XPO1	XRCC2
YAP1	YES1	ZC3H7B	ZFHX3	ZNF804A	ZNF91	ZRSR2	

## 主要靶向基因及药物

基因名称	变异	适应症	药物	检测意义	证据等级
PIK3CA	致病突变	结直肠癌	panitumumab, 西妥昔单抗	疗效可能↓	R2
PIK3CA	致病突变	乳腺癌	Alpelisib + 氟维司群	疗效可能↑	2
PIK3CA	致病突变	乳腺癌	Buparlisib, Serabelisib, Copanlisib, GDC-0077, Taselisib + 氟维司群, Alpelisib, Buparlisib + 氟维司群, Taselisib, 依维莫司	疗效可能↑	3A
MAP2K1	致病突变	低级别浆液性卵巢癌	Cobimetinib, 曲美替尼	疗效可能↑	3A
MAP2K1	P124L	恶性黑色素瘤	Selumetinib	疗效可能↓	R2
MAP2K1	致病突变	非小细胞肺癌	Cobimetinib, 曲美替尼	疗效可能↑	3A
MAP2K1	致病突变	黑色素瘤	Cobimetinib, 曲美替尼	疗效可能↑	3A
MAP2K1	F129L	结直肠癌	PD0325901	疗效可能↓	R2
MAP2K1	L115P	结直肠癌	PD0325901	疗效可能↓	R2
MAP2K1	致病突变	组织细胞增多症	Cobimetinib, 曲美替尼	疗效可能↑	3A
KRAS	致病突变	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 吉非替尼, 埃克替尼, 奥希替尼, 达可替尼	疗效↓	R1
KRAS	致病突变	结直肠癌	panitumumab, 西妥昔单抗	疗效↓	R1
KRAS	野生型	结直肠癌	瑞戈非尼, panitumumab, 西妥昔单抗	疗效↑	1
KRAS	G12C	所有肿瘤	AMG510	疗效可能↑	3A
KRAS	致病突变	所有肿瘤	Cobimetinib, Binimetinib, 曲美替尼	具有潜在疗效可能	4
FGFR1	基因扩增	肺鳞癌	AZD4547, Erdafitinib, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR1	致病突变	所有实体肿瘤	AZD4547, BGJ398, Erdafitinib, Debio1347	具有潜在疗效可能	4
RET	融合基因	非小细胞肺癌	Cabozantinib, vandetanib, LOXO-292, BLU-667	疗效可能↑	2A
RET	融合基因	非小细胞肺癌	LOXO-292, BLU-667	疗效可能↑	3A
RET	致病突变	甲状腺髓样癌	LOXO-292, BLU-667	疗效可能↑	3A
PTEN	致病突变	所有肿瘤	GSK2636771, AZD8186	具有潜在疗效可能	4
MET	D1010H	非小细胞肺癌	Cabozantinib, Capmatinib	疗效可能↑	3A
MET	D1010N	非小细胞肺癌	Cabozantinib, Capmatinib	疗效可能↑	3A
MET	D1010Y	非小细胞肺癌	Cabozantinib, Capmatinib	疗效可能↑	3A
MET	Y1003C	非小细胞肺癌	Cabozantinib, Capmatinib	疗效可能↑	3A
MET	Y1003F	非小细胞肺癌	Cabozantinib, Capmatinib	疗效可能↑	3A
MET	Y1003N	非小细胞肺癌	Cabozantinib, Capmatinib	疗效可能↑	3A
MET	外显子 14 剪切突变	非小细胞肺癌	Cabozantinib, Capmatinib	疗效可能↑	3A

MET	外显子 14 缺失	非小细胞肺癌	Cabozantinib, Capmatinib	疗效可能↑	3A
MET	D1246N	非小细胞肺癌	Capmatinib, 克唑替尼	疗效可能↓	R2
MET	Y1248H	非小细胞肺癌	Capmatinib, 克唑替尼	疗效可能↓	R2
MET	D1246V	非小细胞肺癌	Volitinib	疗效可能↓	R2
MET	基因扩增	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 吉非替尼, 阿法替尼, 奥希替尼, 埃克替尼, 达可替尼	疗效可能↓	R2
MET	D1010H	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↑	2A
MET	D1010N	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↑	2A
MET	D1010Y	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↑	2A
MET	D1246H	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
MET	D1249Y	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
MET	G1181R	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
MET	Y1003C	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↑	2A
MET	Y1003F	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↑	2A
MET	Y1003N	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↑	2A
MET	Y1248C	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
MET	Y1248S	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
MET	基因扩增	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↑	2A
MET	外显子 14 剪切突变	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↑	2A
MET	外显子 14 缺失	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↑	2A
MET	D1228N	非小细胞肺癌	克唑替尼, Cabozantinib, Capmatinib	疗效可能↓	R2
MET	Y1230H	非小细胞肺癌	克唑替尼, Capmatinib	疗效可能↓	R2
MET	基因扩增	肾细胞癌	Cabozantinib	疗效可能↑	2A
MET	融合基因	所有肿瘤	克唑替尼	具有潜在疗效可能	4
FGFR3	G370C	膀胱癌	AZD4547, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR3	R248C	膀胱癌	AZD4547, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR3	S249C	膀胱癌	AZD4547, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR3	Y373C	膀胱癌	AZD4547, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR3	融合基因	膀胱癌	AZD4547, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR3	G380R	膀胱癌	AZD4547, erdafitinib, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR3	K650	膀胱癌	AZD4547, erdafitinib, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR3	S371C	膀胱癌	AZD4547, erdafitinib, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR3	G370C	膀胱癌	erdafitinib	疗效↑	1
FGFR3	R248C	膀胱癌	erdafitinib	疗效↑	1
FGFR3	S249C	膀胱癌	erdafitinib	疗效↑	1
FGFR3	Y373C	膀胱癌	erdafitinib	疗效↑	1
FGFR3	融合基因	膀胱癌	erdafitinib	疗效↑	1
FGFR3	致病突变	所有实体肿瘤	AZD4547, erdafitinib,	具有潜在疗效	4

			BGJ398, Debio1347	可能	
MTOR	E2014K	膀胱癌	依维莫司	疗效可能↑	3A
MTOR	E2419K	膀胱癌	依维莫司	疗效可能↑	3A
MTOR	L1460P	肾细胞癌	西罗莫司	疗效可能↑	3A
MTOR	L2209V	肾细胞癌	西罗莫司	疗效可能↑	3A
MTOR	L2427Q	肾细胞癌	西罗莫司	疗效可能↑	3A
MTOR	Q2223K	肾细胞癌	依维莫司	疗效可能↑	3A
MTOR	致病突变	所有实体肿瘤	西罗莫司, 依维莫司	具有潜在疗效 可能	4
FGFR2	融合基因	胆管癌	AZD4547, erdafitinib, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR2	融合基因	膀胱癌	AZD4547, BGJ398, Debio1347	疗效可能↑	3A
FGFR2	融合基因	膀胱癌	erdafitinib	疗效↑	1
FGFR2	致病突变	所有实体肿瘤	AZD4547, erdafitinib, BGJ398, Debio1347	具有潜在疗效 可能	4
ALK	融合基因	儿童或青少年中枢神经系 统肿瘤和复发性实体瘤	Entrectinib	疗效可能↑	3
ALK	致病突变	非小细胞肺癌	Brigatinib, Lorlatinib	疗效↑	1
ALK	C1156Y	非小细胞肺癌	Lorlatinib	具有潜在疗效 可能	4
ALK	I1171N	非小细胞肺癌	阿来替尼	疗效可能↓	R2
ALK	I1171S	非小细胞肺癌	阿来替尼	疗效可能↓	R2
ALK	V1180L	非小细胞肺癌	阿来替尼	疗效可能↓	R2
ALK	C1156Y	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
ALK	G1128A	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
ALK	I1171T	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
ALK	L1196Q	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
ALK	S1206Y	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
ALK	T1151_L1152insT	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效可能↓	R2
ALK	G1202R	非小细胞肺癌	克唑替尼, 阿来替尼	疗效可能↓	R2
ALK	融合基因	非小细胞肺癌	克唑替尼, 阿来替尼, 塞瑞替 尼, Brigatinib, Lorlatinib	疗效↑	1
ALK	F1174L	非小细胞肺癌	克唑替尼, 塞瑞替尼	疗效可能↓	R2
ALK	F1174V	非小细胞肺癌	克唑替尼, 塞瑞替尼	疗效可能↓	R2
ALK	G1269A	非小细胞肺癌	克唑替尼, 塞瑞替尼	疗效可能↓	R2
ALK	L1196M	非小细胞肺癌	克唑替尼, 塞瑞替尼	疗效可能↓	R2
ALK	D1203N	非小细胞肺癌	塞瑞替尼	疗效可能↓	R2
ALK	F1174C	非小细胞肺癌	塞瑞替尼	疗效可能↓	R2
ALK	G1123S	非小细胞肺癌	塞瑞替尼	疗效可能↓	R2
ALK	融合基因	炎性肌纤维母细胞瘤	克唑替尼, 塞瑞替尼	疗效可能↑	2A
HRAS	致病突变	头颈部鳞状细胞癌	Tipifarnib	疗效可能↑	3A
PDGFRA	融合基因	骨髓增生异常, 骨髓增 生性肿瘤	伊马替尼	疗效↑	1

PDGFRA	融合基因	慢性嗜酸细胞性白血病, NOS	伊马替尼	疗效↑	1
PDGFRA	D842V	胃肠道间质瘤	达沙替尼	疗效可能↑	2A
PDGFRA	D842_D846delinsG	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
PDGFRA	I843_S847delinsT	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
PDGFRA	致病突变	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↑	2A
PDGFRA	D842V	胃肠道间质瘤/肝癌	伊马替尼, 舒尼替尼	疗效↓	R1
NRAS	Q61R	恶性黑色素瘤	帕博利珠单抗	疗效可能↓	R2
NRAS	致病突变	黑色素瘤	Binimetinib, Binimetinib+ribociclib	疗效可能↑	3A
NRAS	致病突变	甲状腺癌	Iodine I 131-6-Beta-Iodomethyl- 19-Norcholesterol +Selumetinib	疗效可能↑	3A
NRAS	致病突变	结直肠癌	panitumumab, 西妥昔单抗	疗效↓	R1
EGFR	Exon 20 插入突变	非小细胞肺癌	Pozotinib	疗效可能↑	3A
EGFR	T790M	非小细胞肺癌	阿法替尼, 厄洛替尼, 吉非替尼, 埃克替尼, 达可替尼	疗效↓	R1
EGFR	E709_T710delinsD	非小细胞肺癌	阿法替尼, 厄洛替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 埃克替尼, 达可替尼	疗效↑	1
EGFR	Exon 19 插入突变	非小细胞肺癌	阿法替尼, 厄洛替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 达可替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	G719	非小细胞肺癌	阿法替尼, 厄洛替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 达可替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	L861	非小细胞肺癌	阿法替尼, 厄洛替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 达可替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	S768I	非小细胞肺癌	阿法替尼, 厄洛替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 达可替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	激酶域重复突变	非小细胞肺癌	阿法替尼, 厄洛替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 达可替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	C797G	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效可能↓	R2
EGFR	C797S	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效可能↓	R2
EGFR	D761Y	非小细胞肺癌	奥希替尼	具有潜在疗效可能	4
EGFR	G796D	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效可能↓	R2
EGFR	G796R	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效可能↓	R2
EGFR	G796S	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效可能↓	R2
EGFR	L718Q	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效可能↓	R2
EGFR	L747P	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效可能↓	R2
EGFR	L792F	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效可能↓	R2

EGFR	L792H	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效可能↓	R2
EGFR	T790M	非小细胞肺癌	奥希替尼	疗效↑	1
EGFR	Exon 19 缺失突变	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 奥希替尼, 达可替尼, 吉非替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	L858R	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 奥希替尼, 达可替尼, 吉非替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	Exon 20 插入突变	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 吉非替尼, 埃克替尼, 达可替尼	疗效↓	R1
EGFR	A750P	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 埃克替尼, 达可替尼	疗效↑	1
EGFR	A763_Y764insFQEA	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 埃克替尼, 达可替尼	疗效↑	1
EGFR	E709K	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 埃克替尼, 达可替尼	疗效↑	1
EGFR	L833V	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 达可替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	M277E	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 吉非替尼, 奥希替尼, 达可替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	L747P	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 吉非替尼, 达可替尼, 埃克替尼	疗效↑	1
EGFR	D761Y	非小细胞肺癌	吉非替尼	疗效可能↓	R2
EGFR	A289V	胶质瘤	拉帕替尼	具有潜在疗效可能	4
EGFR	R108K	胶质瘤	拉帕替尼	具有潜在疗效可能	4
EGFR	T263P	胶质瘤	拉帕替尼	具有潜在疗效可能	4
EGFR	基因扩增	胶质瘤	拉帕替尼	具有潜在疗效可能	4
AKT1	E17K	卵巢癌, 乳腺癌, 子宫内膜癌	AZD5363	疗效可能↑	3A
ERBB2	致病突变	非小细胞肺癌	Ado-trastuzumab emtansine, Neratinib	疗效可能↑	3A
ERBB2	基因扩增	结直肠癌	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗, 拉帕替尼+曲妥珠单抗	疗效可能↑	2B
ERBB2	致病突变	乳腺癌	Neratinib	疗效可能↑	3A
ERBB2	基因扩增	乳腺癌	拉帕替尼+曲妥珠单抗, 帕妥珠单抗	疗效↑	1

			抗 + 曲妥珠单抗, Ado-trastuzumab emtansine, 拉帕替尼, Neratinib, 曲妥珠单抗, 吡咯替尼		
ERBB2	基因扩增	食管胃癌	曲妥珠单抗	疗效↑	1
KIT	D816	肥大细胞增多症	Avapritinib	疗效可能↑	3A
KIT	D816	黑色素瘤	伊马替尼	疗效可能↑	2A
KIT	T670I	黑色素瘤	伊马替尼	疗效可能↑	2A
KIT	V654A	黑色素瘤	伊马替尼	疗效可能↑	2A
KIT	外显子 17 突变	黑色素瘤	伊马替尼	疗效可能↑	2A
KIT	致病突变	黑色素瘤	伊马替尼	疗效可能↑	2A
KIT	N655T	胃肠道间质瘤	尼洛替尼	疗效可能↓	R2
KIT	外显子 17 突变	胃肠道间质瘤	瑞戈非尼	疗效↑	1
KIT	T670I	胃肠道间质瘤	瑞戈非尼, 舒尼替尼	疗效↑	1
KIT	V654A	胃肠道间质瘤	瑞戈非尼, 舒尼替尼	疗效↑	1
KIT	致病突变	胃肠道间质瘤	瑞戈非尼, 伊马替尼, 舒尼替尼	疗效↑	1
KIT	A829P	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	C809G	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D579del	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D716N	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D816A	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D816E	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D816G	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D816H	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D820A	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D820E	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D820G	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D820V	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	D820Y	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	K642E	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	K818_D820delinsN	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	N680K	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	N822Y	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	S709F	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	S821F	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	T670E	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	T670I	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	V569_Y578del	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	V654A	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	Y578C	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	Y823D	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
KIT	N822K	胃肠道间质瘤	伊马替尼, 舒尼替尼	疗效可能↓	R2
KIT	外显子 17 突变	胃肠道间质瘤	伊马替尼, 舒尼替尼	疗效可能↓	R2
KIT	外显子 17 突变	胃肠道间质瘤/肝癌	索拉非尼	疗效可能↑	2A

KIT	D816	胸腺肿瘤/肝癌	舒尼替尼, 索拉非尼	疗效可能↑	2A
KIT	T670I	胸腺肿瘤/肝癌	舒尼替尼, 索拉非尼	疗效可能↑	2A
KIT	V654A	胸腺肿瘤/肝癌	舒尼替尼, 索拉非尼	疗效可能↑	2A
KIT	外显子 17 突变	胸腺肿瘤/肝癌	舒尼替尼, 索拉非尼	疗效可能↑	2A
KIT	致病突变	胸腺肿瘤/肝癌	舒尼替尼, 索拉非尼	疗效可能↑	2A
BRAF	V600	埃尔德海姆 - 切斯特病	维莫非尼	疗效↑	1
BRAF	L505H	恶性黑色素瘤	维莫非尼	疗效可能↓	R2
BRAF	V47_D380del	恶性黑色素瘤	维莫非尼	疗效可能↓	R2
BRAF	V600E	非小细胞肺癌	达拉非尼+曲美替尼	疗效↑	1
BRAF	V600	非小细胞肺癌	厄洛替尼, 阿法替尼, 吉非替尼, 埃克替尼, 奥希替尼, 达可替尼	疗效可能↓	R2
BRAF	融合基因	黑色素瘤	Cobimetinib, 曲美替尼	疗效可能↑	3A
BRAF	V600K	黑色素瘤	达拉非尼+曲美替尼, 维莫非尼+Cobimetinib, 曲美替尼, Encorafenib+Binimetinib	疗效↑	1
BRAF	K601	黑色素瘤	曲美替尼	疗效可能↑	3A
BRAF	L597	黑色素瘤	曲美替尼	疗效可能↑	3A
BRAF	V600E	黑色素瘤	维莫非尼, 达拉非尼, 达拉非尼+曲美替尼, 维莫非尼+Cobimetinib, 曲美替尼, Encorafenib+Binimetinib	疗效↑	1
BRAF	V600E	间变性甲状腺癌	达拉非尼+曲美替尼	疗效↑	1
BRAF	V600	结直肠癌	dabrafenib+曲美替尼+ (西妥昔单抗 或 panitumumab) , Encorafenib+Binimetinib+ (西妥昔单抗 或 panitumumab)	疗效↑	1
BRAF	V600	结直肠癌	panitumumab, 西妥昔单抗	疗效↓	R1
BRAF	V600	结直肠癌	维莫非尼+panitumumab	疗效可能↑	3A
BRAF	融合基因	卵巢癌	Cobimetinib, 曲美替尼	疗效可能↑	3A
BRAF	激活突变	所有肿瘤	PLX8394	具有潜在疗效可能	4
BRAF	V600E	胃肠道间质瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2
BRAF	V600	转移性结直肠癌	伊立替康+ (西妥昔单抗或 panitumumab) +维莫非尼联合用药	疗效↑	1
ROS1	融合基因	儿童或青少年中枢神经系统肿瘤, 复发性实体瘤	Entrectinib	疗效可能↑	3
ROS1	融合基因	非小细胞肺癌	Entrectinib	疗效可能↑	3
ROS1	融合基因	非小细胞肺癌	克唑替尼	疗效↑	1
TP53	致病突变	多种实体瘤 (卵巢癌和头颈鳞癌)	AZD1775	疗效可能↑	3

CDK4	基因扩增	脂肪肉瘤	Abemaciclib, 哌柏西利	疗效可能↑	2A
CTNNB1	S33C	恶性黑色素瘤	伊马替尼	疗效可能↓	R2

- ◇ 阅读帮助：证据等级表示该基因靶点在该适应症中对药物反应的可信度：
- ▶ 1: FDA 认可的分子标志物，可预测本适应症中对 FDA 批准的药物的反应；
  - ▶ 2A: 标准治疗的分子标志物，预测对该适应症中 FDA 批准的药物的反应；
  - ▶ 2B: 在其他适应症中是标准治疗的分子标志物，预测对 FDA 批准的药物的反应，但在此适应症中不是标准治疗；
  - ▶ 3A: 令人信服的临床证据支持生物标志物预测该适应症对该药物的反应；
  - ▶ 3B: 令人信服的临床证据支持生物标志物预测其他适应症对该药物的反应；
  - ▶ 4: 令人信服的生物学证据支持生物标志物预测对药物的反应；
  - ▶ R1: 标准治疗的分子标志物可预测本适应症中对 FDA 批准的药物的抵抗；
  - ▶ R2: 令人信服的临床证据支持分子标志物可预测对药物的抵抗。
- ◇ 附录内容根据本检测范围内的现有指南文件和临床研究收录。随着研究的进展，可能在未来发现新的靶标或开发新的药物。本实验室将定期进行更新。

## 参考文献

1. NCCN Biomarkers Compendium at: <http://www.nccn.org/professionals/biomarkers/content/>
2. U.S. Food and Drug Administration, Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Available online at: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
3. My Cancer Genome at: <http://www.mycancergenome.org/>
4. PharmGKB: The Pharmacogenomics Knowledgebase. Available online at: <http://www.pharmgkb.org/index.jsp>
5. Weiss J, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *SciTransl Med*. 2010 Dec 15;2(62):62ra93. doi: 10.1126/scitranslmed.3001451. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6551-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1337. Epub 2014 Oct 7.
6. Seto T, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):590-8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70142-6. Epub 2013 Apr 30.
7. Sanchez-Vega F, et al. EGFR and MET Amplifications Determine Response to HER2 Inhibition in ERBB2-Amplified Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov*. 2019 Feb;9(2):199-209. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0598. Epub 2018 Nov 21.
8. Bergethon K, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863-70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345. Epub 2012 Jan 3.
9. Dickson MA, et al. Progression-Free Survival Among Patients With Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma Treated With CDK4 Inhibitor Palbociclib: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Jul 1;2(7):937-40. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0264.
10. Gandhi L, et al. Phase I study of neratinib in combination with temsirolimus in patients with human epidermal growth factor receptor 2-dependent and other solid tumors. *J Clin Oncol*. 2014 Jan 10;32(2):68-75. doi: 10.1200/JCO.2012.47.2787. Epub 2013 Dec 9.
11. Capelletti M, et al. Identification of recurrent FGFR3-TACC3 fusion oncogenes from lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6551-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1337. Epub 2014 Oct 7.
12. Arcila ME, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res*. 2011 Mar 1;17(5):1169-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2277. Epub 2011 Jan 19.
13. Sos ML, et al. PTEN loss contributes to erlotinib resistance in EGFR-mutant lung cancer by activation of Akt and EGFR. *Cancer Res*. 2009 Apr 15;69(8):3256-61. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4055. Epub 2009 Apr 7.

14. Gautschi O, et al. A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion treated with vandetanib. *J Thorac Oncol*. 2013 May;8(5):e43-4. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828a4d07.
15. De Grève J, et al. Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. *Lung Cancer*. 2012 Apr;76(1):123-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.01.008. Epub 2012 Feb 10.
16. Bendell JC, et al. Phase I, dose-escalation study of BKM120, an oral pan-Class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):282-90. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1360. Epub 2011 Dec 12.
17. Dutt A, et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2011;6(6):e20351. doi: 10.1371/journal.pone.0020351. Epub 2011 Jun 7.
18. Marks JL, et al. Novel MEK1 mutation identified by mutational analysis of epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in lung adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2008 Jul 15;68(14):5524-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0099.
19. Drilon A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov*. 2013 Jun;3(6):630-5. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0035. Epub 2013 Mar 26.
20. Sequist LV, et al. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3076-83. doi: 10.1200/JCO.2009.27.9414. Epub 2010 May 17.
21. Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *NEngl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94. doi: 10.1056/NEJMoa1214886. Epub 2013 Jun 1.
22. Cappuzzo F, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1667-74. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1635. Epub 2009 Mar 2.
23. Majewski J, et al. Identification of recurrent FGFR3 fusion genes in lung cancer through kinome-centred RNA sequencing. *J Pathol*. 2013 Jul;230(3):270-6. doi: 10.1002/path.4209.
24. Davies KD, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1;18(17):4570-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0550. Epub 2012 Aug 23.
25. Mark A. Dickson, et al. Phase II Trial of the CDK4 Inhibitor PD0332991 in Patients With Advanced CDK4-Amplified Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1; 31(16): 2024–2028. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5476. PMID: 23569312.
26. Riely GJ, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008 Sep 15;14(18):5731-4. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0646.
27. Kim S, et al. Heterogeneity of genetic changes associated with acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung

- cancer. *J Thorac Oncol*. 2013 Apr;8(4):415-22. doi: 10.1097/JTO.0b013e318283dcc0.
28. Chen HJ, et al. Clinicopathologic and molecular features of epidermal growth factor receptor T790M mutation and c-MET amplification in tyrosine kinase inhibitor-resistant Chinese non-small cell lung cancer. *Pathol Oncol Res*. 2009 Dec;15(4):651-8. doi: 10.1007/s12253-009-9167-8. Epub 2009 Apr 21.
29. Mitsudomi T, et al. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*. 2010 Jan;277(2):301-8. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07448.x. Epub 2009 Nov 18.
30. Lassen A, et al. Effects of AKT inhibitor therapy in response and resistance to BRAF inhibition in melanoma. *Mol Cancer*. 2014 Apr 16;13:83. doi: 10.1186/1476-4598-13-83.
31. *Int J Cancer*. 2001 Jun 15;92(6):839-42. Cytoplasmic and nuclear accumulation of beta-catenin is rarely caused by CTNNB1 exon 3 mutations in cutaneous malignant melanoma. Omholt K
32. Singh D, et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science*. 2012 Sep 7;337(6099):1231-5. doi: 10.1126/science.1220834. Epub 2012 Jul 26.
33. Riely GJ, et al. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Apr 15;6(2):201-5. doi: 10.1513/pats.200809-107LC.
34. Sequist LV, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011 Mar 23;3(75):75ra26. doi: 10.1126/scitranslmed.3002003.
35. Paez JG, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004 Jun 4;304(5676):1497-500. Epub 2004 Apr 29.
36. Beadling C. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res*. 2008 Nov 1;14(21):6821-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0575. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4340-6. Epub 2006 Aug 14. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. Curtin JA
37. Weiss J, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med*. 2010 Dec 15;2(62):62ra93. doi: 10.1126/scitranslmed.3001451.
38. Kohno T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*. 2012 Feb 12;18(3):375-7. doi: 10.1038/nm.2644.
39. Mayer IA, et al. Stand up to cancer phase Ib study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 20;32(12):1202-9. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0518. Epub 2014 Mar 24.
40. Ohashi K, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clin Cancer Res*. 2013 May 1;19(9):2584-91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3173. Epub 2013 Mar 20.

41. Arcila ME, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.* 2012 Sep 15;18(18):4910-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0912. Epub 2012 Jul 3.
42. Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1011-9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3. Epub 2012 Sep 4.
43. Courtney KD, et al. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):1075-83. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3641. Epub 2010 Jan 19.
44. Han Ting Zhu, et al. A subset of esophageal squamous cell carcinoma patient-derived xenografts respond to cetuximab, which is predicted by high EGFR expression and amplification. *J Thorac Dis.* 2018 Sep; 10(9): 5328–5338. doi: 10.21037/jtd.2018.09.18. PMID: 30416780
45. Arcila ME, et al. MAP2K1 (MEK1) Mutations Define a Distinct Subset of Lung Adenocarcinoma Associated with Smoking. *Clin Cancer Res.* 2015 Apr 15;21(8):1935-43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2124. Epub 2014 Oct 28.
46. Verhaak RG., et al., Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell.* 2010 Jan 19;17(1):98-110. doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
47. Jin G, et al. PTEN mutations and relationship to EGFR, ERBB2, KRAS, and TP53 mutations in non-small cell lung cancers. *Lung Cancer.* 2010 Sep;69(3):279-83. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.11.012. Epub 2009 Dec 16.
48. Sen B, et al. Kinase-impaired BRAF mutations in lung cancer confer sensitivity to dasatinib. *Sci Transl Med.* 2012 May 30;4(136):136ra70. doi: 10.1126/scitranslmed.3003513.
49. Takeuchi K, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012 Feb 12;18(3):378-81. doi: 10.1038/nm.2658.

## 局限性声明

### 生物标志物的医学意义

本报告主要检测肿瘤诊断、治疗、预后等相关基因的变异情况。报告给出的这些变异信息/无变异信息可为临床医生对受检者的治疗提供参考，仅适用于专业的科学和医学研究人员进行使用和解读，受检者请在临床医生的指导下阅读本报告。

### 生物标志物的局限性

一个生物标志物变异的发现并不意味着必定会对某一种药物或疗法有效，同样没有检测到生物标志物也不代表一定会对任何药物或疗法都无效。  
本实验室各检测项目有不同的基因变异检测范围，比如“OncoDrug-Seq肺癌核心版基因检测”，仅针对部分基因常见药物相关热点突变，不能覆盖整个基因组或全外显子区域。详情请咨询当地员工或中心实验室。

### 基因变异和药物排名不分先后顺序

如非单独指出，本报告中任何一个标志物变异和潜在有效或无效药物均不按照先后顺序排名。

### 证据等级的局限性

潜在临床受益或无效药物的证据来源或等级不作评估。

### 不保证临床获益

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

### 治疗方案由医生决策

患者的治疗决策必须基于医生的医学判断，还需要考虑到患者所有可用信息，包括患者病史和家族史、体检、其他的医学检测信息及患者喜好，并遵照法律法规和医院既定的诊治规范。医生的决策不能仅依赖于某一个检测，如此次检测和本报告中给出的信息。本报告基于科研进展得出某些药物更加敏感的结论，将这些药物标为可关注，但临床实践结果尚需研究，本报告不是临床诊断报告，不具备医嘱性质，供医生参考，治疗方案由医生决策。

### 可能会影响检测敏感度的情形

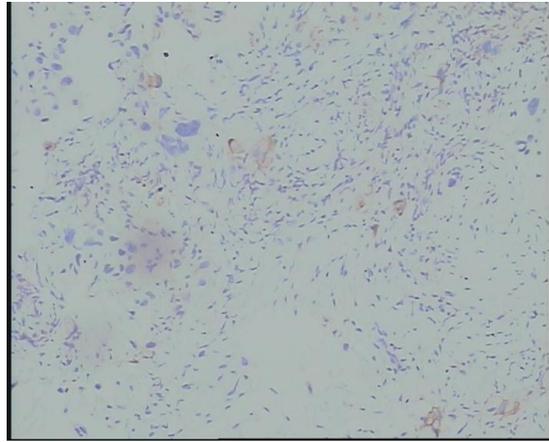
有些样本或变异特征会降低检测敏感度，包括异质性样本中的亚克隆变异、低样本质量、纯合子丢失小于3个外显子、缺失或插入片段大于40bp以及重复或高同源序列。此类问题不在报告中体现。  
与肿瘤组织相比，目前的技术针对血浆cfDNA中基因突变检测特异性接近100%，敏感度约45%-75%，因而可能会出现血液样本与组织结果不一致的情况（血液检测阴性的患者如果条件允许，可以用肿瘤组织样本再做检测以明确判断）。

## 质量保证体系



## PD-L1蛋白表达检测（IHC）结果

### 检测图谱：



### 检测结果：

检测项目	抗体型号	检测方法	检测结果
PD-L1免疫组化	E1L3N	IHC	TPS<1%
肿瘤细胞含量	-	-	50%

检验者：

蔡曼昆

审核者：

郭子明

检测日期：

2020-04-07

报告日期：

2020-04-09

声明：本检测仅对收到的有限数量的细胞进行特定基因/位点/蛋白进行检测，不能揭示所有可能存在的有意义的基因突变/蛋白表达异常，也不能排除疾病进展过程中基因/蛋白表达发生变化的可能性；基因突变/蛋白表达异常可能由于检测技术的局限性、标本中肿瘤细胞比例、样本采集或运输意外以及其它无法预知因素等影响而未被发现；本报告仅对本次受检样本负责。本检测报告仅对本次检测结果做解读，但由于药物代谢动力学及体内作用过程非常复杂，且影响药物疗效及毒副反应的因素很多，以上指导仅作参考，不得作为用药的唯一依据，具体治疗方案须由临床医生根据患者的综合情况、患者与家属意愿及诊疗规范分析制定。

# Profile of Virchow Group laboratories

---

Virchow Laboratory Group Ltd. is an international medical group which has its roots in Berlin, Institute of Pathology, founded in 1856 in Berlin by Prof. Virchow who is one of the founders of pathology, known as the "spiritus rector" of cell pathology. Founded in Hong Kong in 2012, Virchow Laboratory Group Ltd. (VLG) has set up branches and central laboratories in Beijing, Shanghai, Hangzhou and Wuhan.

VLG is experienced in prognostic and predictive diagnostics in the clinic, scientific research, teaching, training and industrial innovation of histopathology, immunohistochemistry, molecular pathology and semi-automated tele-pathology.

Currently VLG aims to become one of the best networks of molecular pathology laboratories in China. To bring this vision to reality it is necessary to set standards in the management system, laboratory equipment, technical procedures and diagnostic precision of all labs in the Virchow network.

The clinically oriented work is completed by educational programs on technical skills, interpretation of images and data (histo-and immune-pathology, molecular data banks etc.), which will be organized in Virchow's Training and Consultation Center.

Through continuous efforts, the group is on the way to become an internationally renowned third party pathology organization helping patients to get a correct diagnosis in a short time with professional interpretation and - with comments on potential ways to precision medicine, i.e. targeted therapy, immune therapy (check point inhibitors) and several more.

## 杭州魏尔啸医学检验实验室

📍 杭州市拱墅区祥园路171号B座11-12层

☎ 0571 - 8581 7160

✉ virchow@virchowlabs.cn

## 魏尔啸医疗科技（上海）有限公司

📍 上海市浦东新区云台路1800号

☎ 021 - 6871 8991

✉ sandyzc@163.com

## 魏尔啸实验室集团有限公司（香港）

Virchow Laboratories Group LTD.

📍 Office 1010, Miramar Tower, 132 Nathan Road  
Tsim Sha Tsui, Kowloon, HongKong

☎ +86 - (0)10 - 6590 0836

☎ +86 - 136 9916 0986

☎ +49 - (0)10 - 6590 0830

virchowlabs.com

