

样本编号：RS21039488FLD

# 燃石朗清<sup>®</sup>组织版 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 B41033014802101830 日期 2021/06/02 AM



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. 免疫治疗相关 BIOMARKER 检测结果汇总

与免疫治疗疗效密切相关的 Biomarker 包括 MSI 检测结果与临床意义

### 4. 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

### 5. BCL2L11 (BIM) 基因 2 号内含子胚系缺失多态性

BCL2L11 (BIM) 基因 2 号内含子缺失多态性结果及临床意义解读

### 6. 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: 检测方法与局限性

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	李淑祥	燃石样本 ID	RS21039488FLD	申请单号	A00296613
性别	女	样本类型	胸水	送检日期	2021/05/24
年龄	68	取样手段	-	到位日期	2021/05/26 AM
患者 ID	1202231952****26	取材部位	-	报告日期	2021/06/02 AM
诊断信息*	肺癌	就诊医院	-		
临床信息*	未提供				

**\*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。

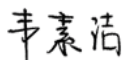
### 检测内容

燃石朗清®组织版精选 168 个与实体瘤发病机理及靶向治疗密切相关的基因，利用探针杂交和高通量测序法检测 168 个基因的重要外显子区域，及 8 个基因的热点内含子区域。全面精准地检测其中与实体瘤相关的基因突变、拷贝数变异重排（融合）等变异，并评估微卫星不稳定（MSI）状态。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 2 个基因变异，其中具有明确或潜在临床意义的变异有 2 个	
具有临床意义的变异	EGFR 基因: p.L747_P753delinsS	TP53 基因: p.Y236C
微卫星不稳定性（MSI）	微卫星稳定型（MSS）	
样品总体质量评估	合格	

检测人：

  
 韦素洁

报告审核：

  
 黄明洁、宋燕子

## 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)
EGFR 基因 19 号外显子 p.L747_P753delinsS 框内缺失突 变 c.2240_2257del p.Leu747_Pro753delinsSer	29.57%	EGFR 基因的第 747 位至第 753 位氨基酸缺 失并插入丝氨酸等 1 个氨基酸。该变异位于 EGFR 蛋白的蛋白激酶结构域(UniProt.org: P00533)。	吉非替尼 (敏感, A 级) 厄洛替尼 (敏感, A 级) 埃克替尼 (敏感, A 级) 阿法替尼 (敏感, A 级) 达可替尼 (敏感, A 级) 奥希替尼 (敏感, A 级)

### 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)
TP53 基因 7 号外显子 p.Y236C 错义突变 c.707A>G p.Tyr236Cys	30.03%	TP53 基因的第 236 位氨基酸由酪氨酸突 变成半胱氨酸。该变异导致蛋白质的功能转换 [PMID: 16827139]。TP53 突变可能与非小 细胞肺癌不良预后相关。(证据等级: C)	Adavosertib+奥拉帕利 (敏感, C 级)

## 基因介绍

### EGFR

EGFR 编码表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor), 又名 ERBB1/HER1, 为跨膜酪氨酸受  
体激酶的一种。

EGFR 突变是 NSCLC 中一个最主要的驱动基因变异亚型。该基因的激活性突变可以促进细胞的异常增殖、分化  
以及血管增生, 并能抑制肿瘤细胞的凋亡。TCGA 及 COSMIC 数据显示, EGFR 突变占西方 NSCLC 的 10-20%。这  
一比例在东亚、女性、无吸烟史的肺癌患者中尤其高。PIONEER 研究显示, 中国肺癌患者 EGFR 突变率~50%。  
EGFR 热点突变集中于激酶结构域 18~21 号外显子。携带 EGFR 敏感突变 (最常见为 19del、L858R) 的 NSCLC 对  
第一代 EGFR-TKI 如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼, 以及第二代 Pan-HER 抑制剂如阿法替尼、达可替尼敏感。对  
第一/二代 TKI 获得性耐药的 EGFR 敏感突变患者, 约有 50%耐药机制为获得性 T790M 突变, 该类患者对第三代  
TKI 如奥希替尼、阿美替尼敏感。III 期 FLAURA 研究证实, 奥希替尼一线用于 EGFR 敏感突变患者, PFS 显著优于  
一代 TKI。绝大多数 EGFR 20ins (除特殊亚型 A763\_Y764insFQEA 外) 对已获批 TKI 均耐药。研究显示, EGFR/MET  
双特异性抗体 JNJ-61186372 (JNJ-6372)[2019ASCO#9009]、EGFR/HER2 抑制剂 Mobocertinib (TAK-788) 及波  
齐替尼 (Pozotinib) 可能对 EGFR 20ins 敏感, 临床试验正在进行中 [NCT02609776, NCT02716116]  
[NCT03066206]。2020 年 3-4 月, FDA 先后授予 JNJ-6372 及 Mobocertinib 突破性疗法认定 (BTD), 治疗 EGFR  
20ins 的转移性 NSCLC。

携带 EGFR 敏感突变的晚期初治 NSCLC 患者, 伴随 EGFR 扩增可能为预后不良因素[2016 ASCO #9053]。在接  
受一代 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型 NSCLC 患者中, 获得性 EGFR 扩增 (伴或不伴 T790M) 为可能耐药机制[2014  
ASCO #8053]。野生型 EGFR 等位基因扩增亦可导致三代 EGFR-TKI 耐药, 临床前数据提示, 西妥昔单抗 (或阿法  
替尼) 联合三代 TKI 或可克服由此产生的耐药[PMID: 28202511]。研究发现携带 EGFR 19 外显子 delE746\_A750  
缺失突变的 NSCLC 患者在靶向治疗后比携带 19 外显子 delS752\_I759 缺失突变或 21 号外显子 L858R 突变的患者  
更易出现获得性 EGFR T790M 耐药突变[PMID: 28747773]。

此外，部分晚期初治 NSCLC 患者即携带野生型 EGFR 扩增，IPASS 亚组分析证实，此类患者对 EGFR-TKI 耐药。但 EGFR 扩增型肺鳞癌患者可能对抗 EGFR 抗体（如西妥昔单抗、Necitumumab）联合化疗敏感[PMID: 27760595, 29158193, 29169877]。

EGFR 罕见功能获得性变异还包括 EGFR 融合（EGFR N 末端与不同伴侣如 RAD51 融合）、EGFR 激酶结构域重复（KDD）等。多个案例报道显示，携带 EGFR 完整激酶区的融合变异可能对 EGFR-TKI 如厄洛替尼敏感[PMID: 27102076, 29290255, 31345345]。临床前数据提示，EGFR 融合可能对阿法替尼、奥希替尼敏感[PMID: 27102076]。EGFR-KDD 亦可能对吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼等 EGFR-TKI 敏感[PMID: 26286086, 26398831, 31393596]。

小样本数据显示，EGFR 基因变异可能与免疫检查点抑制剂疗效不佳（至治疗失败<2 个月）及爆发进展（hyper-progression, HP）相关[PMID: 28351930]；后续研究进一步提示，实体瘤中 EGFR 扩增可能与免疫检查点抑制剂治疗 HP 相关[2017ESMO #1140PD]。

### TP53

TP53 是一个重要的抑癌基因，编码 p53 蛋白，属于最早发现的抑癌基因之一。其主要功能是保持基因组稳定性，促进 DNA 损伤修复或促进受损细胞凋亡，避免突变发生。TP53 是细胞凋亡门控基因且在 G1/2 过渡中发挥关键负调控作用。

TCGA 数据显示，TP53 在肺腺癌和肺鳞癌中的突变频率分别约为 50%和 80%。数据显示，TP53 非断裂性突变（non-disruptive mutation）是晚期 NSCLC、包括 EGFR 突变型 NSCLC 患者的不良预后因子[PMID: 24696321]，也是 EGFR 突变患者接受 TKI 治疗的不良疗效预测因子[2015 WCLC MINI05.03]。尽管 TP53 突变频率极高，但针对性治疗稀缺，原因之一就是 TP53 突变背景下 TP53 生物学行为的了解不足。TP53 突变发生在整个基因编码序列，导致的后果从 TP53 缺失到功能获得性的致癌突变。目前潜在治疗策略包括：细胞周期抑制剂如 Weel 抑制剂 Adavosertib（AZD1775）、Chk1 抑制剂、HSP90 抑制剂等。

KRAS/TP53 双突变型肺腺癌具有更高水平的肿瘤突变负荷（TMB）、炎症标志物及免疫检查点效应分子[PMID: 26069186, 26477306]。回顾性小样本研究提示，携带 TP53 突变（且 STK11 及 EGFR 野生型）、特别是 KRAS/TP53 双突变的 NSCLC 患者对免疫检查点抑制剂治疗效果优于野生型患者[PMID: 28039262, 29764856]。

### 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
----	------	-----	---------	-------	----

此样本未检出临床意义尚不明确的变异（III类变异）

- 注：**
1. 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。
  2. 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、或者已作为临床筛选的筛选入组标准、或者有多小型研究支持），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）。
  3. 本检测仅包括肿瘤组织样本，未包括对照样本。以上基因变异列表是利用大型公共人群数据库及基于变异丰度的算法预测过滤常见胚系变异之后的变异。



## 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	框内缺失突变	p.L747_P753delinsS	29.57%	重要（I类）
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	重排/点突变/插入/缺失	未检出		
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以及其他基因的结果详见「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. 免疫治疗相关 BIOMARKER 检测结果汇总

#### 微卫星不稳定性 (MSI)

- 检测结果

#### 微卫星稳定型 (MSS)

- MSI 介绍

微卫星不稳定性 (MSI: microsatellite instability) 是指 DNA 序列中简单重复序列的碱基长度和 (或) 重复次数的增加或减少, 产生遗传不稳定性。本检测利用 NGS 结合自主研发算法[PMID: 29277635]通过对微卫星位点 (MS) 长度分布的评估以判断 MSI 状态。

- 临床意义

针对微卫星稳定型 (MSS) 实体瘤暂无相应免疫治疗药物推荐。

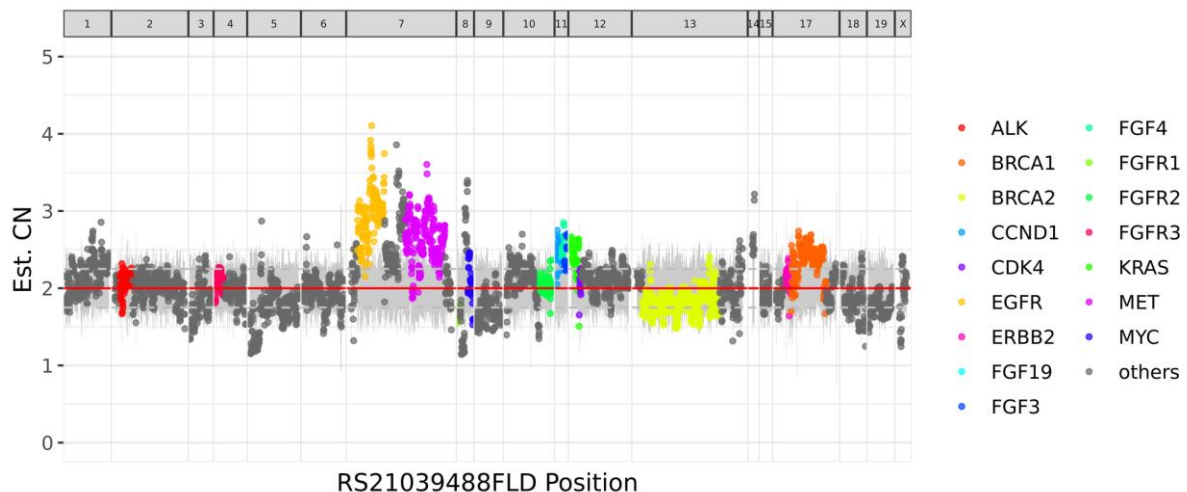
#### 4. 药物代谢相关酶类 SNP 小结

SNP	基因型	变异/野生型	临床意义
CYP2D6*10 rs1065852	G/G	野生型	CYP2D6 编码蛋白参与多种药物代谢，野生型提示代谢酶活性正常。
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) <sub>6</sub> /(TA) <sub>6</sub>	野生型	UGT1A1 特定多态性与伊立替康毒性增加相关，UGT1A1 (TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>6</sub> 患者出现伊立替康相关毒性的可能性相对较低。
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。

#### 5. BCL2L11（BIM）基因 2 号内含子胚系缺失多态性

位点	变异/野生型	临床意义
BCL2L11 基因 2 号内含子 c.394+1479_394+ 4381del	野生型	部分研究显示，BCL2L11（BIM）基因 2 号内含子的胚系多态性缺失可能与酪氨酸激酶抑制剂疗效不佳相关[PMID: 22426421]；该样本为 BIM 野生型，无相应影响。

#### 6. 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(%) <sup>1</sup>	不适用	不适用
DNA 质量评估	DNA 总量(ng) <sup>2</sup>	560	≥ 30
	DNA 片段降解程度 <sup>3</sup>	不适用	不适用
	预文库总量(ng) <sup>4</sup>	2360	≥ 300
测序质量评估	平均测序深度 <sup>5</sup>	3350	≥ 500
	文库多样性 <sup>6</sup>	71%	≥ 20%
	插入片段长度(bp) <sup>7</sup>	146	≤ 180
	覆盖均一性 <sup>8</sup>	96%	≥ 90%
	序列回贴比率 <sup>9</sup>	100%	≥ 95%
	碱基质量 Q30 占比 <sup>10</sup>	93%	≥ 80%
	配对样本纯合子一致性 <sup>11</sup>	不适用	不适用
总体质量评估 <sup>12</sup>		合格	

- 注：**
1. 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。
  2. DNA 总量：送检样本提取的 DNA 总量。
  3. 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。
  4. 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。
  5. 平均测序深度：目标基因每个碱基被测到的平均次数。
  6. 文库多样性：DNA 文库中来自原始 DNA 片段的占比。
  7. 插入片段长度：DNA 文库插入片段长度的中位数，体现了原始 DNA 片段的长度分布。组织样本如果小于 150bp 则提示 DNA 存在比较严重的降解，可能会引入由于 DNA 损伤造成的假阳性。cfDNA 样本插入片段长度一般在 170bp 左右。
  8. 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。
  9. 序列回贴比率：成功比对回到参考基因组的序列数目占比。
  10. 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。
  11. 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。
  12. 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会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 $\pm 20$ 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）。

### 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. MSI 的检测敏感性受到组织样本中肿瘤细胞占比的影响。当组织中肿瘤细胞占比 $<20\%$ 或  $\text{maxAF} < 10\%$ 时，MSI 的检测敏感性受限。
9. 本检测仅包括肿瘤组织样本，未包括对照样本。变异是否为体细胞突变来源是基于综合了数据库和变异丰度的算法预测，不能完全排除罕见胚系突变来源的可能性。

## 附录 3：基因列表

<b>AKT1</b> NM_001014432.1	<b>ALK</b> NM_004304.4	<b>APC</b> NM_000038.5	<b>AR</b> NM_000044.3	<b>ARID1A</b> NM_006015.4
<b>ATM</b> NM_000051.3	<b>ATR</b> NM_001184.3	<b>B2M</b> NM_004048.2	<b>BARD1</b> NM_000465.3	<b>BCL2L11</b> NM_001204107.1
<b>BCOR</b> NM_001123383.1	<b>BLM</b> NM_000057.3	<b>BRAF</b> NM_004333.4	<b>BRCA1</b> NM_007294.3	<b>BRCA2</b> NM_000059.3
<b>BRINP3</b> NM_199051.2	<b>BRIP1</b> NM_032043.2	<b>CARD11</b> NM_032415.5	<b>CASP8</b> NM_001228.4	<b>CBL</b> NM_005188.3
<b>CCND1</b> NM_053056.2	<b>CCNE1</b> NM_001238.3	<b>CD274</b> NM_014143.3	<b>CD74</b> NM_001025159.2	<b>CDH18</b> NM_001291956.1
<b>CDK4</b> NM_000075.3	<b>CDK6</b> NM_001145306.1	<b>CDKN1A</b> NM_001291549.1	<b>CDKN1B</b> NM_004064.4	<b>CDKN2A</b> NM_000077.4
<b>CHEK1</b> NM_001274.5	<b>CHEK2</b> NM_007194.3	<b>CREBBP</b> NM_004380.2	<b>CSMD3</b> NM_198123.1	<b>CTNNB1</b> NM_001904.3
<b>CYP2D6</b> NM_000106.5	<b>DIS3</b> NM_014953.4	<b>DNMT3A</b> NM_022552.4	<b>DPYD</b> NM_000110.3	<b>EGFR</b> NM_005228.3
<b>EMSY</b> NM_001300942.1	<b>EP300</b> NM_001429.3	<b>EPHA3</b> NM_005233.5	<b>EPHA5</b> NM_001281765.2	<b>EPHA7</b> NM_004440.3
<b>EPHB1</b> NM_004441.4	<b>ERBB2</b> NM_004448.3	<b>ERBB3</b> NM_001982.3	<b>ERBB4</b> NM_005235.2	<b>ESR1</b> NM_000125.3
<b>FANCA</b> NM_000135.2	<b>FANCI</b> NM_001113378.1	<b>FAT3</b> NM_001008781.2	<b>FBXW7</b> NM_033632.3	<b>FGF19</b> NM_005117.2
<b>FGF3</b> NM_005247.2	<b>FGF4</b> NM_002007.2	<b>FGFR1</b> NM_023110.2	<b>FGFR2</b> NM_000141.4	<b>FGFR3</b> NM_000142.4
<b>FLT1</b> NM_002019.4	<b>FLT3</b> NM_004119.2	<b>FLT4</b> NM_182925.4	<b>GATA2</b> NM_001145661.1	<b>GATA3</b> NM_001002295.1
<b>GRIN2A</b> NM_000833.4	<b>H3C2</b> NM_003537.3	<b>H3F3C</b> NM_001013699.2	<b>HGF</b> NM_000601.5	<b>HIST1H1C</b> NM_005319.3
<b>HIST1H3G</b> NM_003534.2	<b>HRAS</b> NM_005343.3	<b>IDH1</b> NM_005896.3	<b>IDH2</b> NM_002168.3	<b>IGF2</b> NM_000612.5
<b>IKZF1</b> NM_006060.5	<b>IL7R</b> NM_002185.3	<b>INHBA</b> NM_002192.3	<b>JAK1</b> NM_001320923.1	<b>JAK2</b> NM_004972.3
<b>KDM5A</b> NM_001042603.2	<b>KDM6A</b> NM_001291415.1	<b>KDR</b> NM_002253.2	<b>KEAP1</b> NM_012289.3	<b>KIT</b> NM_000222.2
<b>KMT2D</b> NM_003482.3	<b>KRAS</b> NM_033360.3	<b>LRP1B</b> NM_018557.2	<b>MAP2K1</b> NM_002755.3	<b>MAP3K13</b> NM_001242314.1
<b>MAX</b> NM_002382.4	<b>MCL1</b> NM_021960.4	<b>MEN1</b> NM_000244.3	<b>MET</b> NM_000245.3	<b>MLH1</b> NM_000249.3
<b>MRE11</b> NM_005591.3	<b>MSH2</b> NM_000251.2	<b>MSH6</b> NM_000179.2	<b>MTOR</b> NM_004958.3	<b>MUTYH</b> NM_001128425.1
<b>MYC</b> NM_002467.4	<b>MYCN</b> NM_001293228.1	<b>NAV3</b> NM_001024383.1	<b>NBN</b> NM_002485.4	<b>NF1</b> NM_000267.3
<b>NFE2L2</b> NM_006164.4	<b>NOTCH1</b> NM_017617.4	<b>NRAS</b> NM_002524.4	<b>NRG1</b> NM_001322205.1	<b>NTRK1</b> NM_001007792.1
<b>NTRK2</b> NM_006180.4	<b>NTRK3</b> NM_001012338.2	<b>PAK5</b> NM_020341.3	<b>PALB2</b> NM_024675.3	<b>PARP1</b> NM_001618.3
<b>PDGFRA</b> NM_006206.4	<b>PDGFRB</b> NM_002609.3	<b>PIK3C2G</b> NM_001288772.1	<b>PIK3C3</b> NM_002647.3	<b>PIK3CA</b> NM_006218.3
<b>PIK3CG</b> NM_001282426.1	<b>PIK3R1</b> NM_181523.2	<b>PMS2</b> NM_000535.6	<b>POLD1</b> NM_001256849.1	<b>POLE</b> NM_006231.3
<b>POM121L12</b> NM_182595.3	<b>PPP2R1A</b> NM_014225.5	<b>PRKDC</b> NM_006904.6	<b>PTEN</b> NM_000314.6	<b>PTPRD</b> NM_002839.3
<b>PTPRT</b> NM_133170.3	<b>RAD50</b> NM_005732.3	<b>RAD51B</b> NM_133509.3	<b>RAD51C</b> NM_058216.2	<b>RAD51D</b> NM_002878.3
<b>RAD54L</b> NM_003579.3	<b>RAF1</b> NM_002880.3	<b>RARA</b> NM_000964.3	<b>RB1</b> NM_000321.2	<b>RBM10</b> NM_001204468.1
<b>RET</b> NM_020975.4	<b>RNF43</b> NM_017763.5	<b>ROS1</b> NM_002944.2	<b>RUNX1</b> NM_001754.4	<b>SETD2</b> NM_014159.6
<b>SMAD4</b> NM_005359.5	<b>SMARCA4</b> NM_001128849.1	<b>SOX2</b> NM_003106.3	<b>SOX9</b> NM_000346.3	<b>SPOP</b> NM_001007226.1
<b>SPTA1</b> NM_003126.2	<b>SRC</b> NM_198291.2	<b>STAG2</b> NM_001042749.2	<b>STK11</b> NM_000455.4	<b>TBX3</b> NM_016569.3
<b>TERT</b> NM_198253.2	<b>TGFBR2</b> NM_001024847.2	<b>TP53</b> NM_000546.5	<b>TP63</b> NM_003722.4	<b>TRIM58</b> NM_015431.3
<b>TRPC5</b> NM_012471.2	<b>U2AF1</b> NM_001025203.1	<b>UGT1A1</b> NM_000463.2	<b>VEGFA</b> NM_001025366.2	<b>VEGFB</b> NM_003377.4
<b>VEGFC</b> NM_005429.4	<b>VHL</b> NM_000551.3	<b>YES1</b> NM_005433.3		

**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（9 个）

<b>ALK</b>	<b>FGFR1</b>	<b>FGFR2</b>	<b>FGFR3</b>	<b>NRG1</b>	<b>NTRK1</b>
<b>NTRK3</b>	<b>RET</b>	<b>ROS1</b>			

#### 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
<b>ALK</b>	携带 ALK 重排（融合）的 NSCLC 对 ALK 抑制剂敏感。携带某些 ALK 激酶区获得性突变（如 L1196M、G1269A、G1202R、T1151dup、L1152R、C1156Y、F1174L 等）或拷贝数扩增的 NSCLC 可能对一代 ALK 抑制剂克唑替尼耐药，但可能对新一代 ALK 抑制剂敏感。
<b>BRAF</b>	携带 BRAF V600E 突变的 NSCLC 对 BRAF 抑制剂达拉非尼联合 MEK 抑制剂曲美替尼敏感。但携带 BRAF G466V、G469A、Y472C 等非 V600E 突变的 NSCLC 可能对当前选择性 BRAF 抑制剂不敏感。
<b>EGFR</b>	携带某些 EGFR 活化突变（如 19 号外显子缺失，L858R，L861R，G719S，S768R 等）的 NSCLC 对一/二代 EGFR-TKI 敏感。携带某些 EGFR 突变（如 T790M）的 NSCLC 可能对一/二代 EGFR-TKI 耐药，但对三代 EGFR-TKI 敏感。携带 EGFR20 号外显子插入突变的 NSCLC 可能对现有 EGFR-TKI 都不敏感，针对性 TKI 正在早期研发中。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。
<b>ERBB2</b>	携带 ERBB2 活化突变（如 20 号外显子插入突变）的 NSCLC 对抗 ERBB2 治疗 T-DM1 敏感；携带 ERBB2 扩增的 NSCLC 可能对抗 ERBB2 治疗敏感。
<b>KRAS</b>	携带 KRAS 突变（如 G12X，G13X，Q61X）的 NSCLC 可能对 EGFR-TKI 等当前靶向治疗药物耐药。
<b>MET</b>	携带 MET 14 号外显子跳读突变（可变剪切突变）的晚期 NSCLC 对 MET 抑制剂如克唑替尼敏感。携带 MET 拷贝数高水平扩增的 NSCLC 可能对 MET 抑制剂敏感。
<b>RET</b>	携带 RET 重排（融合）的 NSCLC 对 RET 抑制剂如卡博替尼敏感。
<b>ROS1</b>	携带 ROS1 重排（融合）的 NSCLC 对 ROS1 抑制剂如克唑替尼敏感。携带 ROS1 G2032R 等激酶区获得性突变的 NSCLC 可能对克唑替尼耐药。

#### 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. Okada M et al. (2006) P53 mutants suppress ZBP-89 function. Anticancer Res. [PMID: 16827139]
3. Nukaga S et al. (2017) Amplification of EGFR Wild-Type Alleles in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Cancer Res. [PMID: 28202511]
4. Zou, B et al. (2019) Deciphering mechanisms of acquired T790M mutation after EGFR inhibitors for NSCLC by computational simulations. Sci Rep [PMID: 28747773]
5. Luo Y et al. (2017) [Nimotuzumab Combined with Chemotherapy as Second- or Later-line in the Treatment of Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi [PMID: 27760595]
6. Genova C et al. (2018) EGFR Gene Copy Number by FISH May Predict Outcome of Necitumumab in Squamous Lung C arcinomas: Analysis from the SQUIRE Study. J Thorac Oncol [PMID: 29158193]
7. Herbst RS et al. (2018) Cetuximab plus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab versus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab in advanced NSCLC (SWOG S0819): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. [PMID: 29169877]
8. Konduri K et al. (2017) EGFR Fusions as Novel Therapeutic Targets in Lung Cancer. Cancer Discov [PMID: 27102076]

9. Zhu, YC et al. (2018) EGFR-RAD51 fusion variant in lung adenocarcinoma and response to erlotinib: A case report. Lung Cancer [PMID: 29290255]
10. Zhu, YC et al. (2019) Identification of a Novel Icotinib-Sensitive EGFR-SEPTIN14 Fusion Variant in Lung Adenocarcinoma by Next-Generation Sequencing. J Thorac Oncol [PMID: 31345345]
11. Gallant JN et al. (2016) EGFR Kinase Domain Duplication (EGFR-KDD) Is a Novel Oncogenic Driver in Lung Cancer That Is Clinically Responsive to Afatinib. Cancer Discov [PMID: 26286086]
12. Baik, CS et al. (2016) Durable Response to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in a Lung Cancer Patient Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Tandem Kinase Domain Duplication. J Thorac Oncol [PMID: 26398831]
13. Jin, R et al. (2020) Osimertinib confers potent binding affinity to EGFR kinase domain duplication. Int. J. Cancer [PMID: 31393596]
14. Kato S et al. (2018) Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated Clin. Cancer Res. [PMID: 28351930]
15. Molina-Vila MA et al. (2015) Nondisruptive p53 mutations are associated with shorter survival in patients with Clin. Cancer Res. [PMID: 24696321]
16. Skoulidis F et al. (2016) Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung Cancer Discov [PMID: 26069186]
17. Schabath MB et al. (2017) Differential association of STK11 and TP53 with KRAS mutation-associated gene Oncogene [PMID: 26477306]
18. Dong ZY et al. (2018) Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Clin. Cancer Res. [PMID: 28039262]
19. Biton, J et al. (2019) TP53, STK11, and EGFR Mutations Predict Tumor Immune Profile and the Response to Anti-PD-1 in Lung Adenocarcinoma. Clin. Cancer Res. [PMID: 29764856]
20. Chakravarty D et al. (2018) OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. JCO Precis Oncol [PMID: 28890946]
21. 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]
22. Ng KP et al. (2012) A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. Nat. Med. [PMID: 22426421]