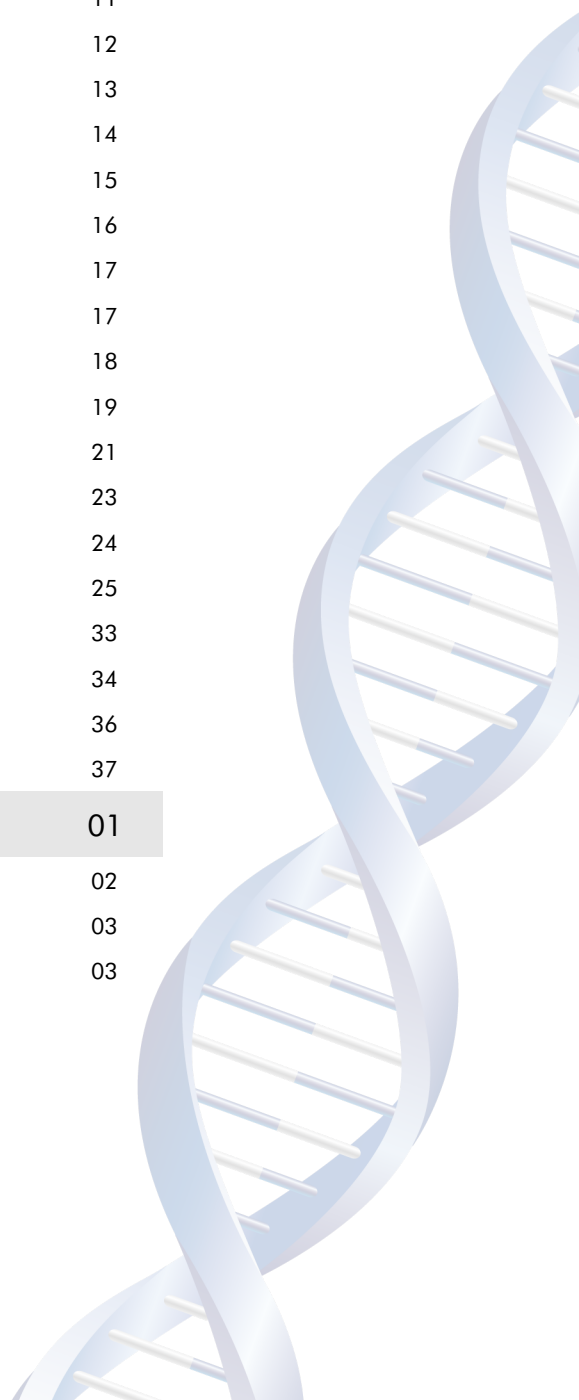


Part-1	基因检测分析报告	01
	· 受检者信息	01
	· 样本信息	01
	· 检测结果小结	01
	· 可能具有临床意义的体细胞变异	02
	· 可能具有临床意义的生殖系变异	03
	· FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果	06
	· 可能获益的治疗方式	08
	· PARP抑制剂相关检测结果	09
	· DNA损伤修复通路相关检测结果	10
	· 受检者突变负荷分析结果	11
	· 微卫星检测结果	12
	· HLA分型分析	13
	· 化疗相关检测结果	14
	· BCL2L11基因2号内含子胚系多态性检测结果	15
	· 临床意义不明变异	16
	· 检测结果详细解读	17
	· 体细胞变异检测结果详细解读	17
	· 生殖系变异检测结果详细解读	18
	· HRD检测结果详细解读	19
	· 受检者突变负荷详细解读	21
	· 微卫星检测结果详细解读	23
	· HLA检测结果详细解读	24
	· 可能获益的临床试验	25
	· 质控信息	33
	· 产品基因详细列表	34
	· 产品声明	36
	· 参考文献	37
Part-2	检测结果准确性保障	01
	· 严格的质控	02
	· 完善的数据库	03
	· 权威的资质	03



附注:

1. 以上受检者信息和样本信息均为患者送检时提供的信息，本检测不对这些内容进行判断或解读。
2. 肿瘤细胞含量不足20%时，样本拷贝数变异的检出和HRD score的计算可能会受到影响。
3. 采用大血样作为肿瘤组织样本检测的对照时，TMB的计算将会受到影响。则本次检测仅提供可能的参考数值（Muts/Mb），不提供在本瘤种内的排序结果。

检测结果小结

检测意义	检测项目	检测结果
靶向治疗、预后和耐药相关	可能具有临床意义的体细胞变异	3个 TERT、PIK3R1、TP53
	可能具有临床意义的生殖系变异	0个
PARP抑制剂相关	BRCA1/2突变情况	0个
DNA损伤修复通路	DNA损伤修复通路相关基因	0个
免疫治疗	突变负荷	5.03Muts/Mb 低 (低于76%的肝癌患者)
	微卫星分析	微卫星稳定(MSS)
	HLA分型分析	杂合
化疗	化疗相关检测结果	详见第P14 页注解

可能具有临床意义的体细胞变异

在混合性肝细胞和胆管癌中有较强或潜在临床意义的基因变异

基因	检测结果	突变丰度/拷贝数	可能获益/耐药的治疗方式	证据等级	可能获益的临床试验
----	------	----------	--------------	------	-----------

无

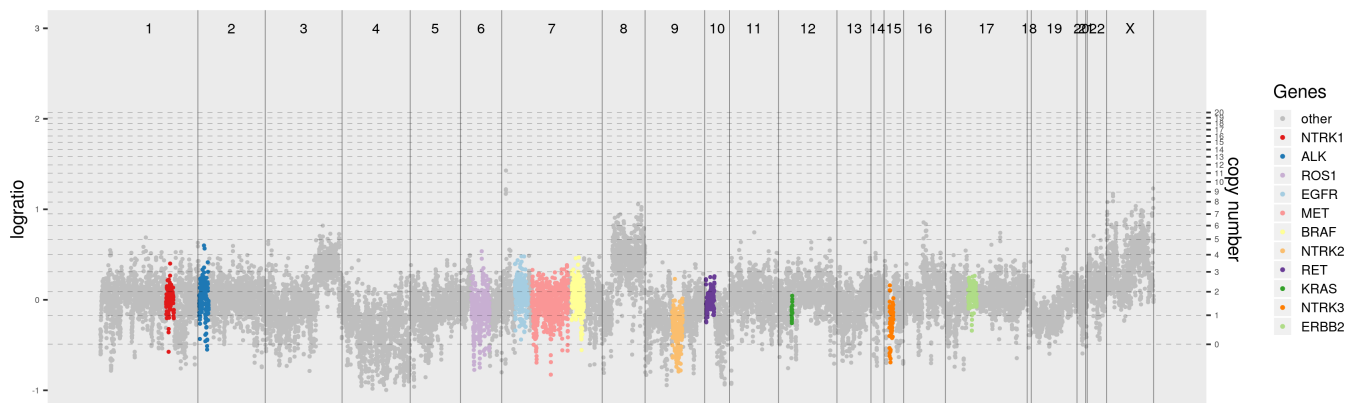
与肿瘤发生发展相关的基因变异

基因	检测结果	突变丰度/拷贝数
PIK3R1	p.S565_I571del Exon13	5.77%
TERT	c.-124C>T	13.15%
TP53	p.S106Ffs*54 Exon4	14.85%

附注:

1. 突变丰度: 某个基因位点的突变型所占的相对比例, 即等于突变型/(突变型+野生型); 突变丰度受肿瘤细胞含量和取材等因素影响, 突变丰度与药物敏感性不一定成正相关。
2. 依据ASCO/AMP/CAP联合发布的体细胞变异解读指南、同时参考OncoKB等数据库, 将有药物推荐的变异与药物敏感性证据等级分为I-A级(较强临床意义-已被FDA/NMPA批准, 或来源于临床指南)、I-B级(较强临床意义-较大规模的临床研究且取得专家共识)、II-C级(潜在临床意义-A类证据在非适应症内、作为前瞻性临床试验的入组条件或或多个小型研究取得部分一致的结果)、II-D级(潜在临床意义-案例报道或仅有临床前研究); 将有耐药提示的变异与药物耐药证据等级分为R1(FDA/NMPA已批准或者临床指南支持耐药)、R2(较强临床研究结果支持耐药)、R3(较好生物学机制研究支持耐药); 随临床证据更新药物推荐结果及分级可能产生变化。
3. 本报告采用基因诊断技术检测肿瘤相关基因变异, 完整的基因检测列表详见附录。
4. 未检测到有明确临床意义突变: 是指考察突变与药物耐药关系时, 对应基因未检测到临床试验已入组或已有相应案例报道的突变。

73007S01



附注:

1. 该图展示检测范围内所有基因的拷贝数分布, 拷贝数变化与用药及治疗相关的基因使用彩色高亮展示。横轴表示基因所在的染色体位置, 每两条竖线之间表示一个染色体。纵轴表示基于NGS方法学计算得到的拷贝数。
2. 生殖系来源的拷贝数变化不展示在本图中。

可能具有临床意义的生殖系变异

基因	检测结果	基因型	可能获益/耐药的治疗方式	临床意义
----	------	-----	--------------	------

无

附注：

1. 生殖系变异是指在对照血液样本中检测到的具有可遗传性的变异。
2. 生殖系变异致病风险判定依据ACMG/AMP联合于2015年发布的遗传变异分类标准与指南、于2019年发布的单基因拷贝数变异分类指南分类为致病性变异、可能致病性变异、临床意义不明变异、可能良性变异和良性变异，报告仅列出致病性和可能致病性变异。
3. 变异的致病风险等级可能会随着科学研究进展、新的证据产生而发生升级或降级。

相关肿瘤风险提示					
变异基因	相关肿瘤	开始年龄	发病风险	普通人群风险	风险等级

无

相关肿瘤风险管理					
变异基因	相关肿瘤	筛查和干预措施	开始年龄	频率	风险等级

无

FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果

检测内容	诊断意义（2020年NCCN指南）	检测结果
ALK	FDA批准ALK抑制剂克唑替尼、塞瑞替尼和阿来替尼用于治疗ALK重排阳性的非小细胞肺癌患者。FDA批准Brigatinib、Lorlatinib用于经ALK抑制剂治疗后疾病进展的ALK重排阳性的转移性非小细胞肺癌患者。	未检测到变异
BRAF	FDA批准BRAF抑制剂维莫非尼、达拉非尼和Encorafenib、MEK抑制剂曲美替尼、卡比替尼和Binimetinib用于治疗BRAF V600突变的黑色素瘤患者。FDA批准BRAF抑制剂达拉非尼和MEK抑制剂曲美替尼联合用于治疗BRAF V600E突变的转移性非小细胞肺癌患者，NCCN指南指出达拉非尼和曲美替尼联用不耐受的非小细胞肺癌患者可选择维莫非尼或达拉非尼单药治疗 ^{1,2,3,4} 。NCCN指南指出携带BRAF V600E突变的结直肠癌患者，可能无法从帕尼单抗或西妥昔单抗治疗中获益，除非联合使用BRAF抑制剂Encorafenib。	未检测到变异
BRCA1	FDA批准PARP抑制剂奥拉帕利用于治疗携带BRCA1/2基因体系或生殖系有害或疑似有害变异的卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌和前列腺癌患者、用于治疗携带BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异且HER2阴性的转移性乳腺癌患者、用于治疗携带BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异胰腺癌患者。尼拉帕利用于治疗携带BRCA1/2基因有害或疑似有害变异的卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者。Rucaparib用于治疗携带BRCA1/2基因体系或生殖系有害突变的晚期卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌和前列腺癌患者。Talzoparib用于治疗携带BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异且HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者。	未检测到变异
BRCA2	FDA批准PARP抑制剂奥拉帕利用于治疗携带BRCA1/2基因体系或生殖系有害或疑似有害变异的卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌和前列腺癌患者、用于治疗携带BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异且HER2阴性的转移性乳腺癌患者、用于治疗携带BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异胰腺癌患者。尼拉帕利用于治疗携带BRCA1/2基因有害或疑似有害变异的卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者。Rucaparib用于治疗携带BRCA1/2基因体系或生殖系有害突变的晚期卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌和前列腺癌患者。Talzoparib用于治疗携带BRCA1/2基因生殖系有害或疑似有害变异且HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者。	未检测到变异
EGFR	FDA批准EGFR抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、达可替尼用于治疗携带EGFR 19号外显子缺失突变以及L858R突变的非小细胞肺癌患者，阿法替尼用于治疗携带EGFR非耐药性突变的转移性非小细胞肺癌患者，奥希替尼用于一线治疗EGFR 19号外显子缺失突变、L858R突变以及T790M突变的非小细胞肺癌患者。NMPA批准EGFR抑制剂埃克替尼用于治疗携带EGFR 19号外显子缺失突变以及L858R突变的非小细胞肺癌患者，阿美替尼用于治疗既往经EGFR抑制剂治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在EGFR T790M突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者。NMPA批准EGFR单抗尼妥珠单抗用于治疗EGFR表达阳性的III/IV期鼻咽癌患者。FDA批准厄洛替尼与雷莫芦单抗联用可用于治疗携带EGFR 19号外显子缺失突变以及L858R突变的非小细胞肺癌患者。NCCN指南指出厄洛替尼与贝伐珠单抗联用可用于治疗携带EGFR 19号外显子缺失突变以及L858R突变的非鳞状非小细胞肺癌患者。	未检测到变异
ERBB2 (HER2)	FDA批准HER2单抗曲妥珠单抗和帕妥珠单抗、HER2/EGFR抑制剂拉帕替尼和奈拉替尼、抗体耦联微管抑制剂恩美曲妥珠单抗、抗体偶联拓扑异构酶抑制剂Trastuzumab Deruxtecan、HER2抑制剂Tucatinib用于治疗HER2阳性乳腺癌患者。NMPA批准HER2单抗伊妥单抗、HER2/EGFR抑制剂吡咯替尼用于治疗HER2阳性乳腺癌患者。FDA批准曲妥珠单抗用于HER2阳性胃癌或胃食管交界腺癌患者。NCCN指南指出恩美曲妥珠单抗可用于治疗HER2突变的非小细胞肺癌患者 ⁵ 。NCCN指南指出曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗或联合拉帕替尼可用于治疗HER2阳性并且(K/N)RAS/BRAF野生型结直肠癌患者。	未检测到变异
FGFR2	FDA批准Erdafitinib用于治疗携带FGFR2/3基因变异的至少接受一线含铂类化疗（包括接受新辅助或含铂类辅助化疗12个月）中或后疾病进展的局部进展性或转移性尿路上皮癌患者。FDA批准Pemigatinib用于治疗FGFR2融合或其他重排的胆管癌患者。	未检测到变异
FGFR3	FDA批准Erdafitinib用于治疗携带FGFR2/3基因变异的至少接受一线含铂类化疗（包括接受新辅助或含铂类辅助化疗12个月）中或后疾病进展的局部进展性或转移性尿路上皮癌患者。	未检测到变异
KIT	FDA批准伊马替尼用于KIT阳性、不可切除或转移的胃肠间质瘤患者。NCCN指南指出伊马替尼用于KIT激活突变的黑色素瘤患者 ^{6,7,8} 。	未检测到变异
KRAS	NCCN指南指出西妥昔单抗和帕尼单抗可用于治疗(K/N)RAS/BRAF野生型的左半结肠癌、直肠癌患者。非小细胞肺癌患者的KRAS突变与其对EGFR抑制剂的耐药相关 ⁹ 。	未检测到变异
MET	FDA批准MET抑制剂Capmatinib用于治疗MET第14号外显子跳跃的非小细胞肺癌患者。NCCN指南指出克唑替尼可用于治疗MET扩增和第14号外显子跳跃的非小细胞肺癌患者 ^{10,11,12,13} 。	未检测到变异

FDA批准靶向药物的伴随诊断检测结果

检测内容	诊断意义（2020年NCCN指南）	检测结果
NRAS	NCCN指南指出，西妥昔单抗和帕尼单抗可用于治疗(K/N)RAS/BRAF野生型的左半结肠癌、直肠癌患者。NCCN指南指出，Binimetinib可用于治疗NRAS Q61突变的黑色素瘤患者。	未检测到变异
NTRK1	FDA批准拉罗替尼和Entrectinib用于治疗NTRK融合阳性且没有获得性耐药突变的局部晚期或转移性实体瘤成年和儿童患者。NCCN指南指出拉罗替尼可用于治疗NTRK融合阳性的晚期结直肠癌、软组织肉瘤和转移性非小细胞肺癌患者。	未检测到变异
NTRK2	FDA批准拉罗替尼和Entrectinib用于治疗NTRK融合阳性且没有获得性耐药突变的局部晚期或转移性实体瘤成年和儿童患者。NCCN指南指出拉罗替尼可用于治疗NTRK融合阳性的晚期结直肠癌、软组织肉瘤和转移性非小细胞肺癌患者。	未检测到变异
NTRK3	FDA批准拉罗替尼和Entrectinib用于治疗NTRK融合阳性且没有获得性耐药突变的局部晚期或转移性实体瘤成年和儿童患者。NCCN指南指出拉罗替尼可用于治疗NTRK融合阳性的晚期结直肠癌、软组织肉瘤和转移性非小细胞肺癌患者。	未检测到变异
PDGFRA	FDA批准Avapritinib用于治疗携带PDGFRA基因第18号外显子突变（包括D842V）的无法切除或转移性胃肠道间质瘤（GIST）成年患者。NCCN指南指出伊马替尼可用于治疗携带PDGFRA突变（D842V除外）的胃肠道间质瘤患者，达沙替尼可用于治疗携带PDGFRA D842V突变、对伊马替尼耐药的胃肠道间质瘤患者 ^{14,15} 。	未检测到变异
PIK3CA	FDA批准PIK3CA抑制剂Alpelisib与氟维司群联合用于内分泌治疗（中）后疾病进展的携带PIK3CA基因突变且HR+/HER2-的晚期或转移性男性和绝经后女性乳腺癌患者。	未检测到变异
RET	FDA批准RET抑制剂Selpercatinib用于治疗RET基因融合阳性的非小细胞肺癌以及甲状腺癌患者以及RET基因突变的甲状腺髓样癌患者。NCCN指南指出卡博替尼、凡德他尼可用于治疗RET重排的非小细胞肺癌患者 ^{16,17,18} 。	未检测到变异
ROS1	FDA批准克唑替尼和Entrectinib用于治疗ROS1重排阳性的非小细胞肺癌患者。NCCN指南指出克唑替尼（首选）、塞瑞替尼用于治疗ROS1重排的非小细胞肺癌患者。	未检测到变异
HRR基因	FDA批准奥拉帕利用于携带同源重组修复（HRR）基因生殖系或体系有害或疑似有害变异的前列腺癌。	未检测到变异
HRD状态	FDA已批准PARP抑制剂（Niraparib、奥拉帕利）用于治疗同源重组缺陷（HRD）阳性的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者。	N/A

可能获益的治疗方式

FDA/NMPA批准用于混合性肝细胞和胆管癌的治疗方式

治疗方式	临床实践
------	------

无

FDA/NMPA批准用于其他肿瘤的治疗方式

治疗方式	临床实践
------	------

无

HRD检测结果 (N/A)

BRCA1/2突变情况

Gene	可能具有临床意义的变异	变异来源
BRCA1	/	/
BRCA2	/	/

附注：

1. /: 表示未检测到可能具有临床意义的变异。

2. N/A: 该癌种尚缺乏 HRD 指导临床治疗的相关证据。

DNA损伤修复通路相关检测结果			
临床意义： DNA损伤修复（DDR，DNA Damage Repair）基因，基因变异可能导致肿瘤细胞的DNA损伤修复功能受损，从而与PARP抑制剂发生协同致死效应，所以存在DDR有害变异或者可能有害变异的患者，对PARP抑制剂治疗更敏感。			
基因	检测结果	来源	所在通路
RBBP8	临床意义不明变异	体细胞变异	HR通路

附注：

DNA损伤修复基因包括碱基切除修复通路（Base Excision Repair，BER）、核苷酸剪切修复通路（Nucleotide Excision Repair，NER）、错配修复通路（Mismatch Repair，MMR）、范可尼贫血机制（Fanconi Anemia，FA）、同源重组修复通路（Homologous Recombination Repair，HRR）、非同源末端连接通路（Nonhomologous End-joining，NHEJ）、DR通路（Direct Repair）、NP通路（Nucleotide pools）、DNA跨损伤复制通路（Translesion DNA Synthesis，TLS）和其他基因。

受检者突变负荷分析结果

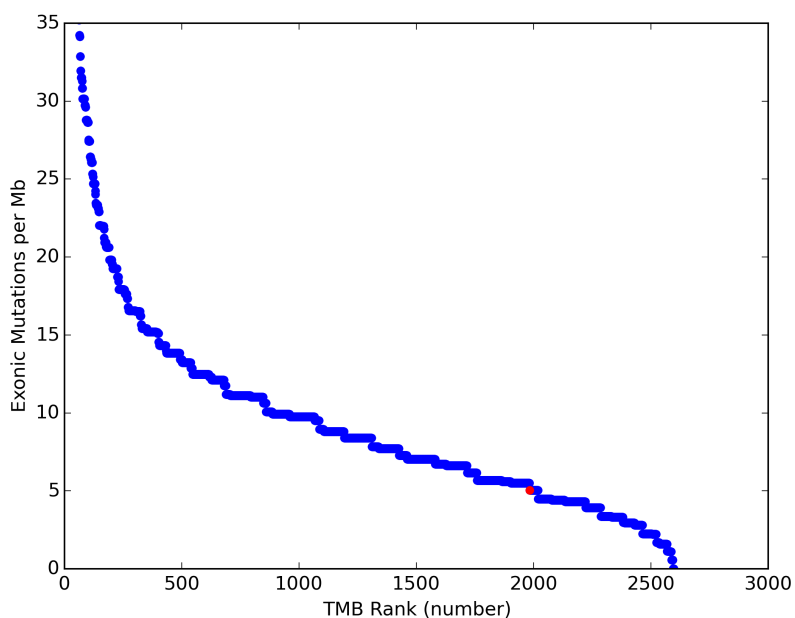
突变负荷(Muts/Mb)

在肝癌患者中的排序

5.03

低（低于76%的肝癌患者）

TMB Rank [76%]

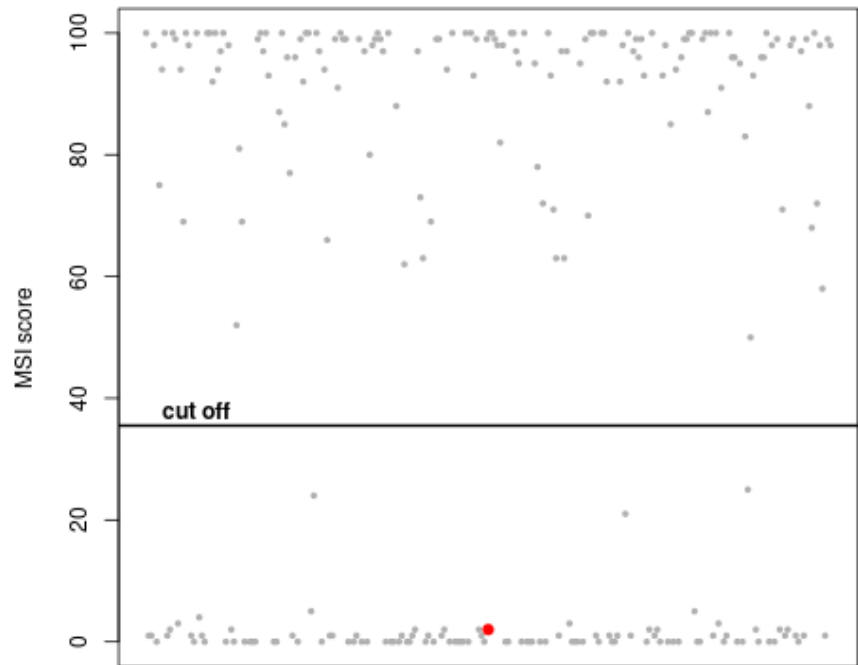


附注：

1. 突变负荷（Tumor mutation burden, TMB）指患者本产品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。
2. 按照在受检者瘤种中的排列顺序将TMB分为高、中、低。从高到低排序，位于0%-25%区间的TMB为高，26%-75%为中，76%-100%为低。
3. TMB高、中、低的评估以内部数据库为准。
4. N/A : not available，在已有数据库中该受检者的肿瘤类型暂不适合比较和排序。
5. ——：采用大血样作为肿瘤组织样本检测的对照时，TMB的计算将会受到影响。则本次检测仅提供可能的参考数值（Muts/Mb），不提供在本瘤种内的排序结果。

微卫星检测结果

MSS



附注:

- 1. MSI-H: 高度微卫星不稳定 (microsatellite instability-high) ; MSS: 微卫星稳定 (microsatellite stable) 。
- 2. 组织MSI检测分数与免疫治疗有一定相关性。
- 3. MSI检测方法仅有胃肠肿瘤的验证数据支持，非胃肠肿瘤结果仅供参考。

HLA分型分析

HLA Class I	HLA - A	HLA - B	HLA - C
杂合	A*31:01	B*51:02	C*03:02
	A*33:25	B*58:01	C*15:02

附注：

1. HLA分型从受检者对照样本中检测并分析。

2. HLA-I分型结果A, B, C三个基因如果均为杂合子，则检测结果定义为杂合；HLA-I全部杂合统计学显示在免疫检查点抑制剂治疗后总体生存期更高。
HLA-I如果A, B, C三个基因如果至少某个基因为纯合子，检测结果为部分纯合。

3. HLA-II分型结果与免疫检查点抑制剂疗效的关系尚在探索性研究阶段，暂不给出分型结果和临床解读。

化疗相关检测结果

检测基因	检测位点	检测结果	临床意义
UGT1A1	rs4148323	GG	相比于AA或GA基因型，GG基因型肿瘤患者接受伊立替康化疗方案治疗的毒副作用较低。
	rs1142345	TT	与TC基因型相比，TT基因型的患者服用顺铂和环磷酰胺相关的化疗药物可能无进展生存期提高。
TPMT	rs12201199	AA	与TT基因型相比，AA基因型的肿瘤患者服用顺铂引起的失聪风险可能降低。但也有研究发现该基因型与顺铂诱导的耳毒性风险无关。
	rs17376848	AA	与AG基因型相比，AA基因型的肿瘤患者服用基于氟嘧啶的化疗治疗方案时毒性风险可能较低。
DPYD	rs1801159	TT	与TC或CC基因型相比，TT基因型的肿瘤患者接受基于氟嘧啶的化疗方案治疗毒副作用风险可能降低，疗效更佳。但也有研究认为该基因型与氟嘧啶诱导的药物毒性或疗效无相关性或者证据矛盾。
	rs4244285	GG	与AA基因型相比，GG基因型的患者接受环磷酰胺和阿霉素治疗预后较差的风险可能降低。
CYP2C19	rs4244285	GG	与AA基因型相比，GG基因型的患者接受环磷酰胺和阿霉素治疗预后较差的风险可能降低。

附注：

1. FDA建议在用药前检测这些药物代谢（或耐药）相关基因的变异情况，所检测位点均为指南明确建议检测位点。
2. 临床意义中的用药信息来自CPIC（临床药理学实施联盟）指南、药品说明书等权威用药规范。

BCL2L1 1基因2号内含子胚系多态性检测结果

基因	检测结果	基因型	临床意义
BCL2L1 1 (BIM)	野生型	/	2903-bp 缺失变异位于BIM基因第2号内含子上，影响BIM基因的正常剪切，导致促凋亡蛋白BCL2同源结构域3（BH3）缺失，从而使BIM失去诱导细胞凋亡功能 ¹⁹ 。该BIM基因缺失多态性在东亚人群中常见，携带比例为12.3% ¹⁹ 。

临床意义不明变异				
基因名称	参考序列	检测结果	突变丰度/拷贝数	来源样本
NOTCH3	NM_000435	p.N2164S	20.52%	73007S01
SFPQ	NM_005066	p.P91_H94dup	8.62%	73007S01
CDH1	NM_004360	p.S853A	15.30%	73007S01
NCOA3	NM_181659	p.G514V	10.59%	73007S01
RBBP8	NM_002894	p.E557K	8.62%	73007S01
ACVR2A	NM_001278579	p.D81Y	29.77%	73007S01

附注：
临床意义不明变异是指现有的研究未能阐述该变异的功能影响或临床意义，在后续的科学 research 发展，可能提供证据说明这类变异的临床意义。

体细胞变异检测结果详细解读

基因变异	解释说明	
PIK3R1 p.S565_I571del	基因功能	PIK3R1基因编码PI3K的p85 α 调控亚基，与PIK3CA基因编码的p110 α 蛋白组成PI3K异二聚体，抑制p110 α 蛋白的催化活性 ²⁰ 。文献报道，PIK3R1的体细胞突变常发生在与p110 α 蛋白相互作用的iSH2结构域，且能促进AKT活化 ²⁰ 。在乳腺癌中，PIK3R1低表达与预后差相关 ²¹ 。
	变异解析	该变异引起了框内变异，命名为PIK3R1:c.1693_1713del，p.S565_I571del突变使PIK3R1基因第565位到571位编码子氨基酸缺失。同一区域的变异在文献中有报道，D560_S565del可增加p110α活性和AKT的磷酸化，促进克隆形成和肿瘤生长²²。根据已有的证据，推测PIK3R1:c.1693_1713del；p.S565_I571del可能具有致癌性。 TCGA数据库（cBioPortal）显示，PIK3R1基因在肝癌中的突变比例为1%。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/NMPA批准在受检者疾病类型下以该基因变异为生物标志物的药物。
TERT c.-124C>T	基因功能	TERT 基因编码端粒酶的催化亚基，对于端粒维持和调控至关重要。TERT 活性增强对于细胞转化至关重要 ^{23,24} 。研究报道肿瘤细胞永生化和端粒酶过表达相关 ²⁴ 。
	变异解析	c.-124C>T变异位于TERT基因起始密码子ATG上游。c.-124C>T变异使TERT基因在启动子区内出现与Ets/TCF转录因子结合的11bp核苷酸基序，进一步体外实验研究显示，该变异能够增强TERT酶的转录活性²⁵。根据已有的证据，TERT:c.-124C>T被认为具有致癌性。 TCGA数据库（cBioPortal）显示，TERT基因在肝癌中的突变比例为1%到57%。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/NMPA批准在受检者疾病类型下以该基因变异为生物标志物的药物。
TP53 p.S106Ffs*54	基因功能	TP53基因编码抑癌蛋白p53，p53蛋白包含N端反式激活结构域、DNA结合核心结构域、四聚体化结构域和C端调控结构域。研究发现，p53蛋白是通过下调尿素循环关键酶CPS1、OTC和ARG1来抑制尿素生成，导致氨积累，氨积累后影响多胺合成，从而抑制肿瘤细胞的增殖和生长 ²⁶ 。大量研究证实TP53失活变异和基因缺失与多种肿瘤的发生相关 ^{27,28,29} 。
	变异解析	S106Ffs*54变异引起了移框突变，TP53基因第106位编码子丝氨酸变为苯丙氨酸，且在新阅读框第54个编码子后重新终止编码。S106Ffs*54变异导致TP53蛋白缺失四聚体化结构域，该结构域介导P53转录后修饰，蛋白降解，与其它蛋白相互作用^{30,31}。预测分析S106Ffs*54变异可引起无义介导的mRNA降解，导致蛋白表达缺失。根据已有的证据，TP53:c.315_316insTTTTCTGTCCCTTCCCAGAAAACCTACCAGGGC；p.S106Ffs*54被认为具有致癌性。 TCGA数据库（cBioPortal）显示，TP53基因在肝癌中的突变比例为22%到62%。
	可能获益治疗药物及证据	目前尚无FDA/NMPA批准在受检者疾病类型下以该基因变异为生物标志物的药物。

生殖系变异检测结果详细解读	
基因变异	解释说明

无

HRD检测结果详细解读

检测结果

解释说明

背景介绍

DNA同源重组修复（Homologous Recombination Repair, HRR）是DNA双链损伤的重要修复方式。HRR是一条涉及到多个步骤的复杂的信号通路，其中关键蛋白为BRCA1和BRCA2，如果BRCA1/2基因出现突变导致BRCA1和BRCA2蛋白失去功能，就会引起同源重组缺陷（Homologous Recombination Deficiency, HRD），从而使双链断裂的DNA不能进行同源重组修复^{32,33}。

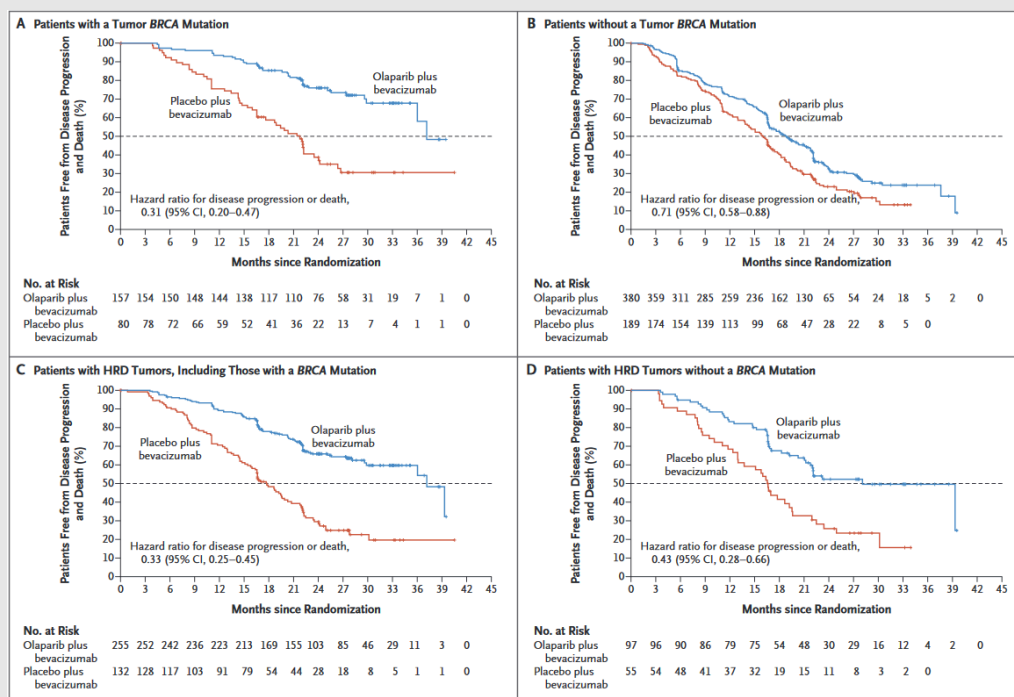
除了BRCA1/2基因突变以外，其它HRR相关基因，如PALB2、CDK12、RAD51、CHEK2、ATM等发生突变，或者BRCA1基因启动子发生甲基化以及其他暂未明确的原因，都会引起HRD，导致基因组不稳定，造成“基因组瘢痕”现象。基因组瘢痕包括：杂合性缺失（LOH）、端粒等位基因不平衡（TAI）、大区段颠换（LST）³⁴。

基于QUADRA、PAOLA-1等临床研究，FDA已批准PARP抑制剂（Niraparib、奥拉帕利）用于治疗同源重组缺陷（HRD）阳性的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者。

N/A

临床研究

PAOLA-1是一项全球多中心三期临床研究（NCT02477644），806名晚期卵巢癌患者按照2:1随机接受奥拉帕利与贝伐珠单抗组合疗法（奥拉帕利联合组）或安慰剂与贝伐珠单抗组合疗法（对照组），387名HRD阳性患者亚组分析显示，奥拉帕利联合组中位无进展生存期（mPFS）达到37.2个月，而对照组mPFS为17.7个月；HRD阴性或者未知患者亚组分析，奥拉帕利联合组mPFS达到16.9个月，而对照组为16.0个月³⁴。



一项单臂临床试验QUADRA（NCT02354586），98名HRD阳性的晚期卵巢癌患者，对PARP抑制剂Niraparib治疗响应：客观缓解率为24%，中位持续响应时间（DOR）为8.3个月。

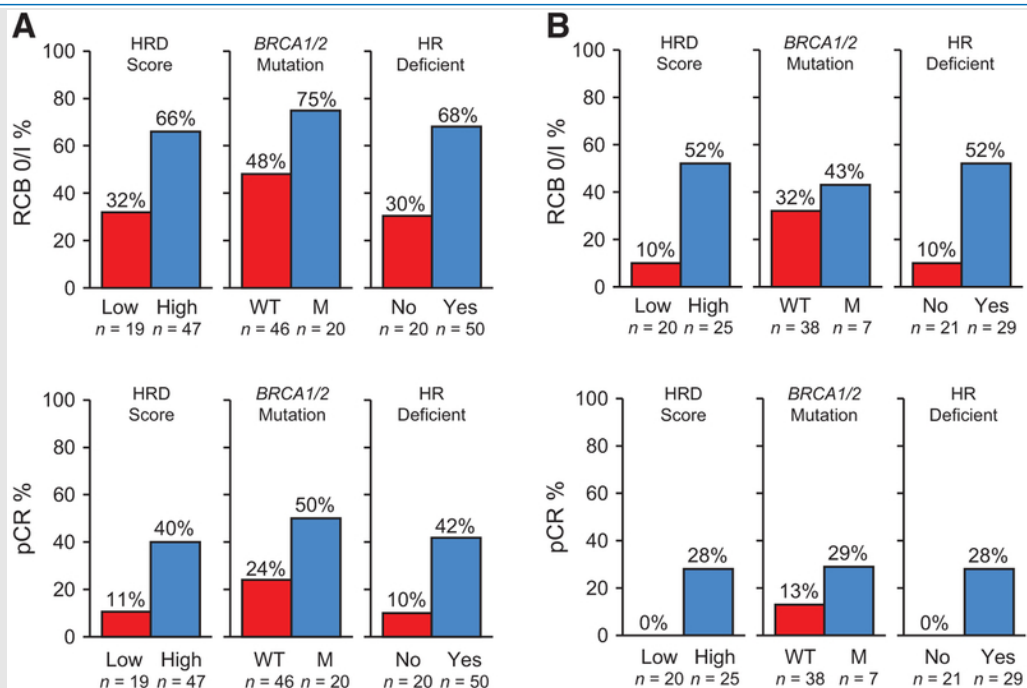
一项PRIMA临床试验（NCT02655016），733名初诊晚期卵巢癌患者按照2:1随机分为Niraparib治疗组与安慰剂对照组，HRD阳性患者亚组分析显示，Niraparib组中位无进展生存期（mPFS）达到21.9个月，而对照组mPFS为10.4个月；HRD阴性患者亚组分析显示，奥拉帕利联合组mPFS为8.1个月，而对照组为5.4个月³⁵。

一项基于Cisplatin-1、Cisplatin-2、PrECOG0105的回顾性研究，纳入172名新辅助顺铂化疗三阴性乳腺癌患者，在PrECOG0105试验队列中，HRD阳性患者的RCB（CR+PR+SD≥6mons）O/I率达到68%，而HRD阴性患者的RCB O/I率为30%；在顺铂试验队列中，HRD阳性患者的RCB（CR+PR+SD≥6mons）O/I率为51.7%，而HRD阴性患者的RCB O/I率为9.5%³⁶。

HRD检测结果详细解读

检测结果

解释说明

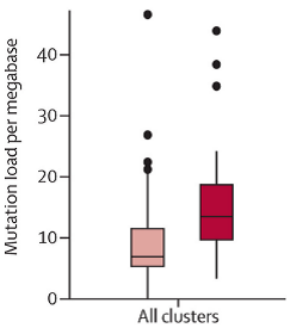
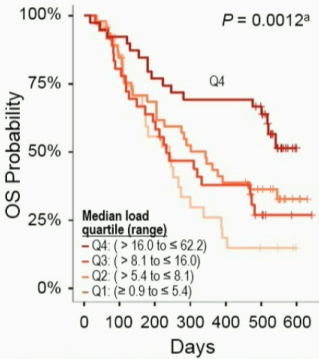
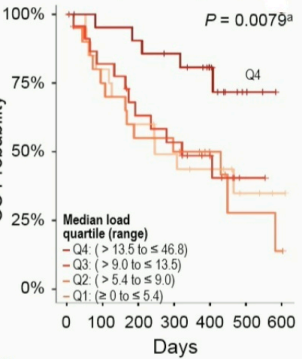


一项随机、双盲的三期临床试验（NCT01847274），350名gBRCA突变阴性的铂敏感复发性卵巢癌患者按照2:1随机接受Niraparib或安慰剂作为维持治疗，HRD阳性患者亚组分析显示，Niraparib治疗组的中位无进展生存期显著延长（12.9个月 vs. 3.8个月）；而在总gBRCA突变阴性患者中，Niraparib治疗组和对照组的中位无进展生存期分别为9.3个月和3.9个月³⁷。

受检者突变负荷详细解读

检测结果	解释说明
5.03Muts/Mb	肿瘤突变负荷（Tumor mutation burden, TMB）通常定义为每个肿瘤患者基因组上每百万碱基的体细胞非同义突变总数^{38, 39, 40, 41, 42, 43}。新的突变产生肿瘤特异性抗原，是激活肿瘤特异性T细胞反应的重要因素^{38, 39, 40, 41}。 背景介绍 临床研究证明，TMB可以作为免疫治疗效果评估的最新标志物，具有较高水平TMB的肿瘤细胞更容易被免疫系统识别，可能对检查点抑制剂有更强的免疫应答效果。目前批准的免疫检查点抑制剂也是在肿瘤突变负荷总体水平最高的几个癌种中获批。 非小细胞肺癌NCCN临床实践指南指出，TMB可作为生物标志物指导非小细胞肺癌患者纳武利尤单抗±伊匹单抗的使用，但对于如何测量TMB尚无共识。
	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。CheckMate026研究发现，比较PD-L1表达阳性的IV期或复发性非小细胞肺癌患者接受纳武利尤单抗或接受基于铂类化疗治疗的疗效，结果显示其无进展生存期没有差别。后期探索性分析发现，按照TMB的三分位法将患者分为TMB高、中、低三组，在高TMB组，接受纳武利尤单抗与接受基于铂类化疗治疗的疗效相比，客观缓解率（ORR）升高（46.8% vs 28.3%），无进展生存期（PFS）明显延长（中位PFS为9.7 vs 5.8个月）⁴⁴。 临床研究 Checkmate227研究发现，TMB≥ 10即前25%的非小细胞肺癌患者一线接受纳武利尤单抗+伊匹单抗联合治疗，无论PD-L1表达状态如何，联合治疗组的客观缓解率（45.3% vs 26.9%）和无进展生存期（7.2个月 vs 5.5个月）均优于化疗组⁴⁵。 一项临床研究发现，以中位TMB为分界，将非小细胞肺癌患者分为高TMB组和低TMB组，在发现队列中，高TMB组与低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组与低TMB组的可持续临床获益率分别为83%和22%³⁹。 一项临床研究发现，接受伊匹单抗达到长期临床获益的黑色素瘤患者TMB明显高于未达到长期临床获益的黑色素瘤患者。在发现队列中，高TMB（>100个突变）的患者总生存期延长。在验证队列中，高TMB（>100个突变）的患者总生存期有延长的趋势³⁸。 一项II期临床研究发现，PD-L1表达水平、膀胱癌亚型和TMB可独立预测患者对阿替利珠单抗的敏感性。阿替利珠单抗响应组的TMB平均值显著高于非响应组的TMB平均值（12.4 vs 6.4）。在经一线铂类化疗治疗后疾病进展的患者队列中，TMB前25%的患者经阿替利珠单抗治疗后的生存率显著高于其它患者，这一发现也在顺铂化疗治疗不耐受而接受阿替利珠单抗作为一线治疗的患者队列中得到验证⁴⁶。

受检者突变负荷详细解读

检测结果	解释说明
	P<0.001  Mutation load per megabase All clusters SD/PD CR/PR Cohort 2 Platinum-treated mUC $P = 0.0012^a$  OS Probability Days Median load quartile (range) - Q4: (> 16.0 to ≤ 62.2) - Q3: (> 8.1 to ≤ 16.0) - Q2: (> 5.4 to ≤ 8.1) - Q1: (> 0.9 to ≤ 5.4) Cohort 1 1L cisplatin-ineligible mUC $P = 0.0079^a$  OS Probability Days Median load quartile (range) - Q4: (> 13.5 to ≤ 46.8) - Q3: (> 9.0 to ≤ 13.5) - Q2: (> 5.4 to ≤ 9.0) - Q1: (> 0 to ≤ 5.4) ^a P value for Q4 vs Q1, Q2, Q3. Data cutoff: March 14, 2016.

微卫星检测结果详细解读

检测结果	解释说明
MSS	微卫星（Microsatellite）是一种短的串联重复序列（short tandem repeat, STR）或简单重复序列（simple sequence repeats, SSR），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。 背景介绍 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^{47, 48, 49, 50}。FDA批准纳武利尤单抗士伊匹单抗用于12岁及以上的MSI-H或dMMR，既往接受氟嘧啶类、奥沙利铂或伊立替康治疗疾病进展的转移性结直肠癌患者的治疗。FDA批准帕博利珠单抗用于MSI-H或dMMR且先前治疗进展且没有合适替代方案，无法切除或转移性实体瘤患者的治疗；用于MSI-H或dMMR且先前接受氟嘧啶类、奥沙利铂或伊立替康治疗疾病进展，无法切除或转移性结直肠癌患者的治疗。 结直肠癌NCCN临床实践指南指出，MSI-H的II期结直肠癌患者未能从基于氟尿嘧啶辅助化疗中获益，相反会产生副作用；而MSI-H的未接受基于氟尿嘧啶辅助化疗的II期结直肠癌患者，预后较好。
	一项II期临床试验（NCT01876511）研究发现，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），每两周静脉注射帕博利珠单抗10mg/kg。dMMR结直肠癌组免疫相关客观反应率和20周免疫相关无进展生存率分别为40%（4/10）、78%（7/9）。pMMR结直肠癌组免疫相关客观反应率和20周免疫相关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结直肠癌组的中位无进展生存期（mPFS）和总生存期（OS）分别为2.2个月和5个月，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非结直肠癌组免疫相关客观反应率和20周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数为1782个，pMMR肿瘤样本的平均体细胞变异数为73个[P=0.007]，高体系突变负荷与无进展生存期的延长有关[P=0.02]⁴⁰。
	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%⁵¹。 一项临床研究发现，在未接受基于氟尿嘧啶辅助化疗的患者中，dMMR与DFS和OS的改善相关。在接受基于氟尿嘧啶辅助化疗的患者中未观察到MMR状态与预后之间的相关性。dMMR的II期结直肠癌患者未能从基于氟尿嘧啶辅助化疗中获益，相反会产生副作用。dMMR的III期和pMMR的II期结直肠癌患者未能从基于氟尿嘧啶辅助化疗中获益。pMMR的III期结直肠癌患者可以从基于氟尿嘧啶辅助化疗中获益⁵²。 临床研究

HLA检测结果详细解读

检测结果	解释说明	
杂合	背景介绍	HLA(Human leukocyte antigen),人类白细胞抗原也称为MHC(Major Histocompatibility Complex)主要组织相容性复合体,是存在于抗原呈递细胞表面负责抗原呈递的蛋白分子。HLA位于基因组6号染色体6p21上长度约3M的区域内。因序列上高度可变,导致HLA等位基因数量异常庞大。IPD-IMGT/HLA数据库(Release 3.30.0, 2017-10-27)最新发布的统计数据显示已发现的HLA等位基因达到17,331个。每种HLA等位基因可表现出对同一新生抗原不同的亲和呈递能力。
	临床研究	一项研究对使用了免疫检查点抑制剂(ICB)治疗的1,535名晚期癌症患者的HLA-I基因进行分型,结果显示HLA-I基因座(A, B和C)全部杂合的患者相对于至少一个HLA基因座纯合的患者ICB治疗后的总生存率改善⁵³。HLA-I部分纯合在cohort 1中表现为生存期降低($n = 369$; $P = 0.036$, $HR = 1.40$, 95% CI 1.02 - 1.9),这一结论在1,166例患者的独立cohort中得到验证(cohort 2; $P = 0.028$, $HR = 1.31$, 95% CI 1.03 - 1.70)。HLA-I结合TMB比单独用TMB这个标记物能够更好的甄别ICB获益患者。 在两个独立的黑色素瘤群体中,具有HLA-B44分型的患者具有延长的生存期,而在HLA-I中HLA-B62分型(包括HLA-B * 15: 01)或HLA体细胞杂合性丢失与预后不良相关。同时该文章中探索性分析还发现HLA-DP HLA- II类纯合子与生存期减少相关($P = 0.018$, $HR = 1.45$, 95% CI 1.06-2.00)。此外,HLA-DPB基因座的纯合性与生存率降低相关($P = 0.04$, $HR = 1.37$, 95% CI 1.07-1.87)。这种效应独立于HLA-I纯合性和突变负荷的相关性。 另外,也有文章报道HLA丢失是免疫治疗逃逸和耐药的重要机制^{54, 55}。HLA-C*08:02与抗原呈递有关,HLA-C*08:02 loss揭示肿瘤免疫逃逸的可能机制。NSCLC中HLA杂合缺失占比40%,且表现出高TMB,可能影响抗原递呈而导致耐药。 统计学显示,相比于部分纯合的情况,HLA-I全部杂合在免疫检查点抑制剂治疗后的总体生存期更高⁵³。

可能获益的临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	试验进度	试验地点
CTR20191399	恶性肿瘤患者，包括肝细胞癌、T细胞白血病、外周T细胞淋巴瘤、前列腺癌、膀胱癌、肾细胞癌、胃癌、食道癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌、结外NK/T细胞淋巴瘤、急性髓细胞性白血病、高危骨髓增生异常综合征等	AST-3424	进行中（尚未招募）	中国
CTR20190278	拟用于晚期恶性实体肿瘤（如肺癌，乳腺癌，消化道癌，淋巴瘤，头颈部癌和肉瘤）的局部瘤内注射治疗	OH2注射液	进行中（尚未招募）	中国
CTR20150755	晚期或复发性实体瘤	纳武利尤单抗	进行中	中国
CTR20160661	晚期和/或转移性癌症	LY2835219胶囊	进行中（尚未招募）	中国
CTR20160114	肿瘤	苹果酸他替尼胶囊	进行中	中国
CTR20180125	局部晚期或转移性实体瘤	重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20181501	晚期肿瘤	重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20170196	晚期肝癌	注射用SHR-1210	进行中	中国
CTR20160793	晚期恶性实体肿瘤	马来酸苏替尼胶囊	进行中	中国
CTR20160122	晚期恶性实体瘤	迈华替尼片	进行中	中国
CTR20150792	晚期实体瘤	KBP-5209	进行中	中国
CTR20171077	金妥昔单抗对晚期复发转移性实体瘤患者的治疗	金妥昔单抗注射液(重组抗VEGFR2人鼠嵌合单克隆抗体注射液)	进行中	中国
CTR20170364	肿瘤骨转移	重组全人源抗RANKL单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20170224	恶性肿瘤	TQ-B3234胶囊	进行中	中国
CTR20181147	晚期恶性实体瘤	3D185	进行中	中国
CTR20181911	晚期实体瘤	CS3006片0.05毫克	进行中	中国

可能获益的临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	试验进度	试验地点
CTR20170552	晚期实体瘤	甲磺酸阿帕替尼片	进行中	中国
CTR20160187	晚期肿瘤	重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20191400	1.各型急性白血病，特别是急性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和蕈样肉芽肿、多发性骨髓瘤；2.头颈部癌、肺癌、各种软组织肉瘤、银屑病；3.乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、睾丸癌	甲氨蝶呤	进行中（招募完成）	中国
CTR20160872	晚期实体肿瘤患者	BGB-A317	进行中	中国
NCT02827968	晚期或转移实体瘤	KN035	进行中，招募中	美国
CTR20150294	实体瘤;EGFR野生型或突变型的实体瘤	Hemay020胶囊	进行中	中国
CTR20170036	晚期实体瘤患者;晚期实体瘤	KN035	进行中	中国
CTR20160982	晚期恶性肿瘤;EGFR突变的晚期恶性肿瘤	TQ-B3395胶囊	进行中	中国
CTR20160585	组织学或细胞学确认的，标准抗肿瘤治疗失败或无标准治疗方案的晚期恶性实体瘤患者。	重组人源化抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20150001	晚期实体瘤	盐酸卡呋色替注射液	进行中	中国
CTR20181036	基底细胞癌、髓母细胞瘤、胃食管结合部癌、小细胞肺癌、神经内分泌肿瘤、脑胶质细胞瘤	ZSP1602胶囊	进行中（招募中）	中国
CTR20160718	晚期实体瘤	SHR7390片	进行中	中国
CTR20160805	晚期实体瘤	苹果酸法米替尼胶囊	进行中	中国
CTR20140612	用于二期原发性肝癌见胁下结块，疼痛拒按，舌质青紫等	康龙胶囊	进行中（招募中）	中国
CTR20180067	膀胱癌、胆管癌、胃癌、乳腺癌等	EOC317片	进行中	中国
CTR20181357	实体肿瘤	ICP-105胶囊	进行中	中国
CTR20171035	实体瘤（剂量递增期）、食管鳞癌（剂量扩展期）	Avelumab	进行中（招募中）	中国
订单编号：	报告日期：2020/07/09			

可能获益的临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	试验进度	试验地点
CTR20140395	肝癌、胃癌、结直肠癌	注射用熊果酸纳米脂质体	进行中（招募中）	中国
CTR20181497	肝癌	注射用Hemay102	进行中（招募中）	中国
CTR20160478	晚期恶性实体瘤	希明哌瑞片	进行中	中国
CTR20171649	单独或联合治疗BRCA突变或缺失以及PARP酶过度表达的恶性实体瘤	HWH340片	进行中	中国
CTR20180494	晚期实体瘤	注射用重组人源化抗PD-1单克隆抗体	进行中	中国
CTR20140308	原发性肝癌	注射用盐酸博安霉素	进行中（尚未招募）	中国
CTR20180607	不可切除的肝细胞癌	Durvalumab注射液	进行中（尚未招募）	中国
CTR20181882	晚期实体瘤或淋巴瘤	CS1003	进行中	中国
CTR20181516	晚期实体肿瘤或淋巴瘤	GR1405	进行中	中国
CTR20180258	预防实体瘤骨转移患者的骨相关事件	重组抗RANKL全人源单克隆抗体注射液（HS629）	进行中	中国
CTR20170271	标准治疗无效的晚期实体瘤患者，具有BRCA基因突变的乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌等患者优先	IMP42971mg胶囊	进行中	中国
CTR20191371	恶性肿瘤患者，包括肝细胞癌（HCC）、T细胞白血病、外周T细胞淋巴瘤、前列腺癌、膀胱癌、肾细胞癌、胃癌、食道癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌、结外NK/T细胞淋巴瘤、急性髓细胞性白血病、高危骨髓增生异常综合征等	AST-3424	进行中（招募中）	中国
CTR20180863	晚期实体瘤	重组抗EGFR人源化单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20170206	晚期恶性肿瘤	TQ-B3101胶囊	进行中	中国
CTR20170097	晚期恶性肿瘤	盐酸安罗替尼胶囊	进行中	中国

可能获益的临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	试验进度	试验地点
CTR20140009	实体瘤	重组人源化单克隆抗体h-R3	进行中	中国
CTR20170491	不可行手术切除的肝细胞癌	Tremelimumab	进行中	中国
CTR20170975	晚期实体瘤	APG-115胶囊	进行中	中国
CTR20180310	晚期实体肿瘤	注射用MRG003	进行中	中国
CTR20170343	无标准治疗方案或标准治疗方案失败的晚期恶性实体瘤患者	重组全人源抗EGFR单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20181448	预防肿瘤骨转移患者发生骨相关事件	重组抗RANKL全人单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20150661	晚期、转移或复发鼻咽癌、黑素瘤和非小细胞肺癌	BMS-734016	进行中（招募中）	中国
CTR20160681	肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌。	注射用熊果酸纳米脂质体	进行中（招募中）	中国
CTR20170045	晚期实体瘤	AL8326片	进行中	中国
CTR20181153	晚期实体瘤	HA121-28片	进行中	中国
CTR20180184	复发或难治性淋巴瘤和晚期实体肿瘤患者	TQ-B3525片	进行中	中国
CTR20181996	中国晚期实体瘤和淋巴瘤受试者	重组人源化PDL1/CTLA-4双特异性单域抗体Fc融合蛋白注射液	进行中	中国
CTR20180040	晚期恶性肿瘤	SHR-1316注射液	进行中	中国
CTR20160730	治疗不能手术的晚期肾细胞癌；治疗无法手术或远处转移的肝细胞癌	甲苯磺酸索拉非尼片	进行中（尚未招募）	中国
CTR20191380	小细胞肺癌在内的晚期实体瘤患者	TQB2450注射液	进行中（招募中）	中国
CTR20181485	晚期实体瘤患者	重组抗VEGFR2全人源单克隆抗体注射液	进行中	中国

订单编号：

报告日期：2020/07/09

可能获益的临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	试验进度	试验地点
CTR20192464	晚期实体瘤患者，且目前无有效的标准治疗或标准治疗无效（治疗后疾病进展或者治疗不能耐受），包括但不限于：浅表性肿瘤、乳腺癌、头颈部肿瘤和食管癌。	T3011疱疹病毒注射液	进行中（尚未招募）	中国
CTR20160108	晚期恶性实体瘤	迈华替尼片	进行中	中国
CTR20181028	晚期实体瘤	HB002.1T注射液	进行中	中国
CTR20160175	晚期实体瘤	注射用SHR-1210	进行中	中国
CTR20160115	BRAF V600突变的实体瘤;实体瘤	GSK1120212 tablets	进行中	中国
CTR20180701	肝细胞癌	Atezolizumab注射液	进行中（招募中）	中国
CTR20150056	恶性实体肿瘤	席栗替尼胶囊	进行中	中国
CTR20150648	晚期实体瘤	甲磺酸莱洛替尼	进行中	中国
CTR20181729	晚期实体瘤（胃癌/胃食管交界处癌、肝细胞癌、胰腺癌、胆管/胆囊癌、肾细胞癌、卵巢癌等）	重组全人源抗人表皮生长因子受体单克隆抗体注射液（SCT200）	进行中（招募中）	中国
CTR20180270	肝细胞癌	注射用SHR-1210	进行中（招募中）	中国
CTR20181359	实体瘤	IBI310	进行中	中国
CTR20190241	晚期/转移性实体瘤，包括但不限于非小细胞肺癌（NSCLC）、结直肠癌（无RAS阳性突变）、胃癌、肝癌和其他实体瘤。	EMB-01注射液	进行中（招募中）	中国
CTR20160271	局部晚期或转移性胃癌、肝细胞癌或鼻咽癌	德立替尼胶囊	进行中（招募中）	中国
CTR20190568	小细胞肺癌在内的晚期实体瘤患者	TQB2450注射液	进行中（尚未招募）	中国
CTR20170916	实体瘤或淋巴瘤	重组抗PD-L1全人单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20170692	晚期实体瘤（三阴性乳腺癌、肝癌为主）	重组全人抗PD-1单克隆抗体注射液	进行中	中国

可能获益的临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	试验进度	试验地点
CTR20181004	可手术的高复发风险肝癌	植入用缓释阿霉素	进行中（招募中）	中国
CTR20170969	晚期实体瘤	LR004	进行中	中国
CTR20180369	组织学或细胞学确认的，适合接受试验治疗的晚期恶性实体瘤患者。	重组人源化抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20180272	晚期恶性肿瘤	TQB2450注射液	进行中	中国
CTR20150343	肝癌	LY2157299	进行中（招募完成）	中国
CTR20180925	晚期实体瘤	MSB2311注射液	进行中	中国
CTR20171556	晚期实体瘤	美他非尼片	进行中	中国
CTR20170731	经治的晚期或复发性实体瘤	Nivolumab注射液	进行中	中国
CTR20170262	中国晚期和/或复发实体瘤/淋巴瘤患者	GB226	进行中	中国
CTR20182222	拟用于晚期恶性实体肿瘤（如肺癌，乳腺癌，消化道癌，淋巴瘤，头颈部癌和肉瘤）的局部瘤内注射治疗。	OH2注射液	进行中（招募中）	中国
CTR20140023	晚期肝癌	植入用缓释阿霉素	进行中（招募中）	中国
CTR20190529	晚期上皮癌	注射用BAT8003	进行中（招募中）	中国
CTR20170273	晚期恶性实体肿瘤（包括绝经后雌激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者）	LXI-15029胶囊10mg	进行中（招募中）	中国
CTR20181198	晚期实体瘤	KL-A167注射液	进行中	中国
CTR20181522	晚期实体肿瘤（鼻咽癌、头颈鳞癌为主）	GR1405注射液	进行中（招募中）	中国
CTR20132308	进展期肝癌肝移植	重组腺病毒-胸苷激酶基因制剂	进行中（招募中）	中国
CTR20160959	晚期恶性实体肿瘤	马来酸英利替尼	进行中	中国

可能获益的临床试验

试验编号	肿瘤类型	治疗方式	试验进度	试验地点
NCT03248843	晚期或转移实体瘤	KN035	进行中, 招募中	日本
CTR20160274	晚期或复发性恶性肿瘤	重组人源化抗PD-1 单克隆抗体注射液	进行中	中国
CTR20191827	本品拟用于食管癌、结肠癌、胃癌、胰腺癌等消化 道恶性肿瘤。具体适应症待验证性临床后予以明确。	XNW7201片	进行中（尚未招募）	中国
CTR20181823	晚期恶性实体瘤	SHR-1701注射液	进行中	中国
CTR20160143	本品适用于治疗不可切除的肝细胞癌、肝内胆管细胞癌患者	注射用MB07133	进行中（招募中）	中国
CTR20181305	恶性肿瘤	WX390	进行中	中国
CTR20180020	晚期恶性实体瘤	吡罗西尼片	进行中	中国
CTR20160066	实体瘤	SHR6390片	进行中	中国
CTR20170611	晚期实体瘤	SHR7390片	进行中	中国
CTR20170936	系统化疗和/或靶向治疗失败或不能耐受的晚期肝细胞癌	西奥罗尼胶囊(5mg)	进行中	中国
CTR20132581	适用于卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌的一 线和二线治疗;适用于前列腺癌、胰腺癌、胃 癌、食管癌、软组织肿瘤、头颈部肿瘤等的治疗	多西他赛脂 质微球注射液	进行中（招募中）	中国
CTR20160381	局部晚期或转移性实体瘤	MPDL3280A 注射液	进行中	中国
CTR20130972	EGFR 19号外显子或21号外显 子激活突变的恶性肿瘤;恶性肿瘤	琥珀酸易吡替尼胶囊	进行中	中国

质控信息

质控项目	数值	质控标准
样本质量评估	肿瘤细胞含量	50.0% ≥20%
DNA质量评估	DNA总量(ng)	3940.0 ≥30ng
测序质量评估	平均测序深度	1438.84 ≥500
	文库多样性	68.28% ≥25%
	插入片段长度(bp)	259.25 ≥130bp
	序列回贴比率	99.80% ≥95%
	碱基质量Q30占比	93.95% ≥80%
	配对样本SNP一致性	100.00% ≥90%
总体质量评估	合格	

附注:

1. 肿瘤细胞含量: 送检组织样本中肿瘤细胞所占的比例。蜡卷样本或病理诊断不明等可能导致肿瘤细胞含量无法评估(用N/A表示)。
2. DNA总量: 送检样本所提取的DNA总量。
3. 平均测序深度: 目标区域每个碱基被测到的平均次数。
4. 文库多样性: DNA文库中来自原始DNA片段(而不是PCR重复片段)的占比。
5. 插入片段长度: DNA文库插入片段长度的平均值,体现了原始DNA片段的长度分布。组织样本如果插入片段长度小于130bp则提示DNA片段降解程度高,会引入较多变异假阳性。
6. 序列回贴比率: 成功比对回到参考基因组的序列数目占比。
7. 碱基质量Q30占比: 测序原始数据中碱基质量大于30的占比。
8. 配对样本相关性: 利用SNP分型评估配对样本之间的一致性。思路迪采用中国人群1343个SNP,要求组织和配对样本SNP一致性≥90%。采用大血样作为肿瘤组织样本检测的对照时,配对样本SNP一致性无法计算(用N/A表示)。
9. 总体质量评估: 综合所有的质控参数,将样本总体质量评估结果分为“合格”、“风险预警”和“不合格”三个等级,整体质量结果评估为“风险预警”和“不合格”均可能会影响此次检测的准确性和敏感性。

产品基因详细列表

- 1 本产品采用基因测序技术检测实体瘤中的以下相关基因：a. 靶向治疗、预后和耐药相关基因；b. DNA损伤修复相关基因；c. 人类白细胞抗原；d. 化疗相关基因；e. 遗传易感相关基因；f. 融合基因；g. 重要信号通路相关基因以及同源重组缺陷（HRD）状态。并可分析肿瘤组织DNA突变负荷（TMB）。同时覆盖500个微卫星位点，用于分析微卫星不稳定（MSI）状态。
- 2 该产品覆盖733个基因的全外显子区域及部分内含子区域，可以分析点突变、插入/缺失、拷贝数变异、融合/重排、大片段重排等变异形式。
- 3 以GRCh37/hg19为参考序列，变异命名遵照HGVS命名。检测结果为突变型的基因已在报告中进行了注释，其余未列出来的基因检测结果均为野生型。

靶向治疗、预后和耐药相关基因

ABL1	ABRAXAS1	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	APC	AR	ARAF	ARID1A	ATM	ATR	AURKA	BARD1
BCL2L11	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRIP1	BTK	CCND1	CCND3	CD274	CDK12	CDK4	CDK6	CDKN1B	CDKN2A
CDKN2B	CHD1	CHEK1	CHEK2	CRBN	CSF1R	CTNNB1	DDR2	DNMT3A	EGFR	EPCAM	EPHA2	EPHA3	ERBB2
ERBB3	ERBB4	ERCC3	ERRF1	ESR1	EZH2	FANCE	FANCL	FAT1	FBXW7	FGF3	FGF4	FGFR1	FGFR2
FGFR3	FGFR4	FLCN	FLT1	FLT3	FLT4	FOXA1	FRS2	GEN1	GLI1	GLI2	GLI3	GNA11	GNAQ
GNAS	HDAC2	HGF	HOXB13	HRAS	IDH1	IDH2	IGF1R	IGF2	IL7R	INPP4B	JAK1	JAK2	JAK3
KDR	KEAP1	KIT	KRAS	LRP1B	MAP2K1	MAP2K2	MCL1	MDM2	MDM4	MET	MLH1	MLH3	MRE11
MSH2	MSH6	MTOR	MYC	MYCN	NBN	NF1	NF2	NFKBIA	NKX2-1	NRAS	NRG1	NTRK1	NTRK2
NTRK3	PALB2	PBRM1	PCDH9	PDCD1LG2	PDGFRA	PDGFRB	PIK3CA	PIK3R1	PIK3R2	PLCG2	PLXNA1	PML	PMS2
POLD1	POLE	PPP2R2A	PTCH1	PTEN	RAC1	RAD50	RAD51	RAD51B	RAD51D	RAD54L	RAF1	RARA	RB1
RET	RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR	RXRA	SETD2	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SRC	STAG2	STK11	SYK
TERT	TP53	TSC1	TSC2	VEGFA	VHL	ZBTB16	ZNRF3						

DNA损伤修复通路相关基因

ABRAXAS1	AEN	ALKBH2	ALKBH3	APEX1	APEX2	APLF	APTX	ATM	ATR	ATRIP	ATRX	BARD1	BLM
BRCA1	BRCA2	BRIP1	CCNH	CDK12	CDK7	CENPS	CETN2	CHAF1A	CHEK1	CHEK2	CLK2	CUL3	CUL4A
CUL5	DCLRE1A	DCLRE1B	DCLRE1C	DDB1	DDB2	DMC1	DNTT	DUT	EME1	EME2	ENDOV	ERCC1	ERCC2
ERCC3	ERCC4	ERCC5	ERCC6	ERCC8	EXO1	FAAP100	FAAP20	FAAP24	FAN1	FANCA	FANCB	FANCC	FANCD2
FANCE	FANCF	FANCG	FANCI	FANCL	FANCM	FEN1	GEN1	GTF2H1	GTF2H3	GTF2H4	GTF2H5	H2AFX	HELQ
HES1	HFM1	HLTF	HMGB1	HUS1	IDH1	LIG1	LIG3	LIG4	MAD2L2	MBD4	MDC1	MGMT	MLH1
MLH3	MMS19	MNAT1	MPG	MPLKIP	MRE11	MSH2	MSH3	MSH4	MSH5	MSH6	MUS81	MUTYH	NABP2
NBN	NEIL1	NEIL2	NEIL3	NHEJ1	NTHL1	NUDT1	OGG1	PALB2	PARP1	PARP2	PARP3	PARP4	PCNA
PER1	PMS1	PMS2	PNKP	POLB	POLD1	POLD3	POLD4	POLE	POLE2	POLE3	POLE4	POLG	POLH
POLI	POLK	POLL	POLM	POLN	POLQ	PPP4R1	PPP4R2	PPP4R4	PRKDC	PRPF19	PTEN	RAD1	RAD18
RAD23A	RAD23B	RAD50	RAD51	RAD51B	RAD51C	RAD51D	RAD52	RAD54B	RAD54L	RAD9A	RAD9B	RBBP8	RBX1
RDM1	RECQL	RECQL4	RECQL5	REV1	REV3L	RFC1	RFC2	RFC3	RFC4	RFC5	RIF1	RMI1	RMI2
RNF168	RNF4	RNF8	RPA1	RPA2	RPA3	RPA4	RRM2B	SEM1	SETMAR	SHPRH	SLX1A	SLX4	SMARCA4
SMUG1	SPO11	SPRTN	TDG	TDP1	TDP2	TELO2	TOP3A	TOP3B	TOPBP1	TP53	TP53BP1	TREX1	TREX2
UBE2A	UBE2B	UBE2N	UBE2T	UBE2V2	UNG	USP1	UVSSA	WDR48	WRN	XAB2	XPA	XPC	XRCC1
XRCC2	XRCC3	XRCC4	XRCC5	XRCC6									

遗传易感相关基因

AKT1	ALK	APC	ARAF	ARID1A	ATM	ATR	AXIN2	BAP1	BARD1	BLM	BMPR1A	BRAF	BRCA1
BRCA2	BRIP1	CCND1	CD274	CDC73	CDH1	CDK4	CDK6	CDKN2A	CHEK1	CHEK2	CTNNB1	DDR2	DICER1
EGFR	EPCAM	ERBB2	FANCA	FANCC	FANCD2	FANCG	FBXW7	FGF19	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FH	FLCN
FLT3	HRAS	JAK2	KDR	KIT	KRAS	LRP1B	MAP2K1	MAP2K2	MEN1	MET	MITF	MLH1	MRE11
MSH2	MSH6	MTOR	MUTYH	NBN	NF1	NF2	NRAS	NTRK1	NTRK2	PALB2	PDCD1LG2	PDGFRA	PIK3CA
PMS2	POLD1	POLE	PRKAR1A	PRSS1	PTCH1	PTEN	RAD50	RAD51C	RAD51D	RAF1	RB1	RET	ROS1
SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SPTA1	STK11	SUFU	TP53	TSC1	TSC2
VEGFA	VHL	WT1	XRCC2										

化疗相关基因

CYP2C19	DPYD	TPMT	UGT1A1
---------	------	------	--------

人类白细胞抗原

HLA-A	HLA-B	HLA-C
-------	-------	-------

订单编号：

报告日期：2020/07/09

融合基因

ALK	BCR	BRAF	CD74	EGFR	ERBB2	ERBB4	ETV1	ETV4	ETV5	ETV6	EWSR1	FGFR1	FGFR2
FGFR3	FGFR4	FLT3	FUS	HEY1	JAK2	KIT	KMT2A	MET	MYB	NAB2	NOTCH2	NR4A3	NTRK1
NTRK2	NUTM1	PAX3	PAX7	PDGFB	PDGFRA	PDGFRB	RAF1	RARA	RET	ROS1	SS18	TFE3	TMPRSS2
YWHAE													

重要信号通路相关基因

ABCB11	ABI1	ACKR3	ACSL3	ACVR1	ACVR1B	ACVR2A	AFF3	AFF4	AMER1	ANK1	APOBEC3B	AREG	ARHGAP5
ARID1B	ARID2	ARNT	ASXL1	ATP1A1	ATP2B3	AXIN1	AXL	B2M	BAZ1A	BCL10	BCL11A	BCL11B	BCL2
BCL2L1	BCL6	BCOR	BCORL1	BIRC3	BIRC5	BMP5	BRD4	BTG1	BUB1B	CACNA1D	CALR	CAMTA1	CANT1
CARD11	CARS	CASP8	CBFA2T3	CBFB	CBL	CBLB	CCDC6	CCNB1IP1	CCND2	CCNE1	CCNO	CD79A	CD79B
CDH10	CDH11	CDK2	CDK8	CDKN1A	CDKN1C	CDKN2C	CDX2	CEBPA	CENPX	CHD2	CHD4	CHIC2	CIC
CIITA	CLIP1	CLTCL1	CNBP	CNOT3	COL7A1	CREB3L1	CREB3L2	CREBBP	CRKL	CRLF2	CRNKL1	CRTC1	CRTC3
CSF3R	CTCF	CTNND2	CTR9	CUL1	CUX1	CXCR4	CYLD	CYP17A1	CYSLTR2	DAXX	DDIT3	DDX10	DDX3X
DDX5	DDX6	DIS3	DIS3L2	DKC1	DNM2	DNMT1	DOCK8	DROSHA	EBF1	EED	EIF3E	EIF4A2	ELANE
ELF3	ELF4	ELK4	ELL	ELOA	EMSY	EP300	EPAS1	EPHA7	EPHB1	EPS15	ERC1	EREG	ERF
ETNK1	ETV6	EXT1	EXT2	EZR	FAH	FAM135B	FAM47C	FAS	FAT4	FES	FHIT	FOXL2	FOXP1
FRK	FUBP1	FUS	G6PD	GALNT12	GAS7	GATA1	GATA2	GATA3	GBA	GFI1	GJB2	GNA13	GPC3
GRB2	GREM1	GRIN2A	GSK3B	GSTT1	H3F3A	HDAC1	HEY1	HFE	HIF1A	HIP1	HIST1H3B	HMBS	HMGA2
HNF1A	HNRNPA2B1	HOOK3	HOXA11	HUS1B	IKBKE	IKZF1	IL6ST	IRS2	ITGAV	ITK	JMJD1C	JUN	KCNJ5
KDM5A	KDM5C	KDM6A	KLF4	KMT2A	KMT2C	KMT2D	KNL1	LASP1	LATS1	LATS2	LCK	LEF1	LIFR
LMNA	LMO1	LZTR1	MAP2K4	MAP3K1	MAPK1	MAX	MECOM	MED12	MEF2B	MGA	MLLT3	MLST8	MPL
MTAP	MYB	MYCL	MYD88	MYOD1	NAB2	NCOA3	NCOR1	NCOR2	NDRG1	NFE2L2	NFIB	NHP2	NME1
NONO	NOP10	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	NPM1	NRG3	NSD2	NSD3	NT5C2	NUP93	PAK1	PAX3
PAX5	PAX7	PAX8	PDGFB	PDPK1	PER2	PER3	PHF6	PHOX2B	PICALM	PIK3CB	PIK3CD	PIK3R3	PIM1
PLXNB1	POT1	POU2AF1	POU5F1	PPARG	PPM1D	PPP2R1A	PPP4R3A	PPP4R3B	PPP6C	PRCC	PRDM1	PRDM16	PRDM9
PREX2	PRF1	PRKACA	PRKCH	PSIP1	PTK2	PTK6	PTPN11	PTPN13	PTPRD	PTPRT	QKI	RAD21	RAD54L2
RANBP2	RAP1GDS1	RASA1	RBM10	RFWD3	RGS7	RHBDF2	RHEB	RHOA	RHOH	RIT1	RNF213	RPS6KA3	RPS6KB1
RUNX1	RUNX1T1	SBDS	SDC4	SDHAF2	SERPINA1	SERPINB3	SETBP1	SF3B1	SFPQ	SGK1	SH2B3	SH2D1A	SHOC2
SLC25A13	SLC29A1	SLC34A2	SLC45A3	SLIT2	SMAD2	SMAD3	SMARCA1	SMARCA2	SOCS1	SOS1	SOX2	SOX9	SPEN
SPOP	SPRED1	SRGAP3	SRSF2	SRY	STAT3	SUZ12	TBL1XR1	TBX3	TCF3	TCF7L2	TCL1A	TEAD2	TET1
TET2	TFE3	TGFBR1	TGFBR2	THBS2	TIMELESS	TMEM127	TMEM189	TNFAIP3	TOP2A	TP63	TRAF7	TRIM37	TSHR
TSPAN31	TYK2	U2AF1	UROD	USP6	USP8	WAS	WIF1	XPO1	YAP1	ZFH3	ZNF479	ZNF703	ZNF750

产品声明

关于产品

给出标志物的医学意义

本报告主要检测肿瘤相关基因的变异情况。报告给出的这些变异信息（和无变异信息）可为临床医生提供参考，受检者请在临床医生的指导下阅读本报告。

说明

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。

基因变异和药物排名不分先后顺序

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。

不保证临床受益

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。

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，并遵照医院给出的护理标准。医生的决策不能仅依赖于某一个检测。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。

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。使用肿瘤组织来源的DNA进行检测时，碰到的此类问题不在报告中体现。

参考文献

- 1 Gautschi Oliver O,Pauli Chantal C,Strobel Klaus K,Hirschmann Astrid A,Printzen Gert G,Aebi Stefan S,Diebold Joachim J. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. PMID:22743296.
- 2 Gautschi O1, Milia J, Cabarro B, Bluthgen MV, Besse B, Smit EF, Wolf J, Peters S, Früh M, Koeberle D, Oulkhovir Y, Schuler M, Curioni-Fontecedro A, Huret B, Kerjouan M, Michels S, Pall G, Rothschild S, Schmid-Bindert G, Scheffler M, Veillon R, Wannesson L, Diebold J, Zalcman G, Filleron T, Mazières J. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol*. 10.1097/JTO.0b013e3182629903. PMID:26200454.
- 3 Planchard D1, Kim TM2, Mazieres J3, Quoix E4, Riely G5, Barlesi F6, Souquet PJ7, Smit EF8, Groen HJ9, Kelly RJ10, Cho BC11, Socinski MA12, Pandite L13, Nase C14, Ma B15, D'Amelio A Jr16, Mookerjee B17, Curtis CM Jr18, Johnson BE19. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. PMID:27080216.
- 4 Planchard D1, Besse B2, Groen HJ3, Souquet PJ4, Quoix E5, Baik CS6, Barlesi F7, Kim TM8, Mazieres J9, Novello S10, Rigas JR11, Upalawanna A12, D'Amelio AM Jr13, Zhang P13, Mookerjee B13, Johnson BE14. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. PMID:27283860.
- 5 Li B T, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. *Journal of Clinical Oncology*.
- 6 Hodi F. S., Corless C. L., Giobbie-Hurder, A., Fletcher, J. A., Zhu, M., Marino-Enriquez, A., Friedlander, P., Gonzalez, R., Weber, J. S., Gajewski, T. F., O'Day, S. J., Kim, K. B., Lawrence, D., Flaherty, K. T., Luke, J. J., Collichio, F. A., Ernstoff, M. S., Heinrich, M. C., Beadling, C., Zukotynski, K. A., Yap, J. T., Van den Abbeele, A. D., Demetri, G. D. and Fisher, D. E. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 10.1200/JCO.2012.47.7836. PMID:23775962.
- 7 Guo, J., Si, L., Kong, Y., Flaherty, K. T., Xu, X., Zhu, Y., Corless, C. L., Li, L., Li, H., Sheng, X., Cui, C., Chi, Z., Li, S., Han, M., Mao, L., Lin, X., Du, N., Zhang, X., Li, J., Wang, B. and Qin, S. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-KIT mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 10.1200/JCO.2010.33.9275. PMID:21690468.
- 8 Carvajal RD1, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 10.1001/jama.2011.746. PMID:21642685.
- 9 Shigematsu, H. and Gazdar, A. F. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*. 10.1002/ijc.21496. PMID:16231326.
- 10 Ou, S. H., Kwak, E. L., Siwak-Tapp, C., Dy, J., Bergethson, K., Clark, J. W., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Maki, R. G., Bang, Y. J., Kim, D. W., Christensen, J., Tan, W., Wilner, K. D., Salgia, R. and Iafrate, A. J. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol*. 10.1097/JTO.0b013e31821528d3. PMID:21623265.
- 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., Hoover, R., Ou, S. H., Salgia, R., Brennan, T., Chalmers, Z. R., Jaeger, S., Huang, A., Elvin, J. A., Erlich, R., Fichtenholtz, A., Gowen, K. A., Greenbowe, J., Johnson, A., Khaira, D., McMahon, C., Sanford, E. M., Roels, S., White, J., Greshock, J., Schlegel, R., Lipson, D., Yelensky, R., Morosini, D., Ross, J. S., Collisson, E., Peters, M., Stephens, P. J. and Miller, V. A. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov*. 10.1158/2159-8290.CD-15-0285. PMID:25971938.
- 12 Paik Paul K PK,Drilon Alexander A,Fan Pang-Dian PD,Yu Helena H,Rekhtman Natasha N,Ginsberg Michelle S MS,Borsu Laetitia L,Schultz Nikolaus N,Berger Michael F MF,Rudin Charles M CM,Ladanyi Marc M. Response to MET Inhibitors in Patients with Stage IV Lung Adenocarcinomas Harboring MET Mutations Causing Exon 14 Skipping. *Cancer discovery*. PMID:25971939.
- 13 Awad MM1, Oxnard GR2, Jackman DM2, Savukoski DO2, Hall D2, Shivdasani P2, Heng JC2, Dahlberg SE2, Jänne PA2, Verma S2, Christensen J2, Hammerman PS2, Sholl LM2. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol*. PMID:26729443.
- 14 Dewaele B1, Wasag B, Cools J, Sciot R, Prenen H, Vandenberghe P, Wozniak A, Schöffski P, Marynen P, Debiec-Rychter M. Activity of dasatinib, a dual SRC/ABL kinase inhibitor, and IPI-504, a heat shock protein 90 inhibitor, against gastrointestinal stromal tumor-associated PDGFRAD842V mutation. *Clin Cancer Res*. 10.1158/1078-0432.CCR-08-0533. PMID:18794084.
- 15 A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J]. Trent J C, Wathen K, Von Mehren M, et al. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(15 suppl): 10006-10006.
- 16 Drilon Alexander A,Wang Lu L,Hasanovic Adnan A,Suehara Yoshiyuki Y,Lipson Doron D,Stephens Phil P,Ross Jeffrey J,Miller Vincent V,Ginsberg Michelle M,Zakowski Maureen F MF,Kris Mark G MG,Ladanyi Marc M,Rizvi Naiyer N. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer discovery*. PMID:23533264.
- 17 Lee S H, Lee J K, Ahn M J. A phase II study of vandetanib in patients with non-small cell lung cancer harboring RET rearrangement. [J] *J Clin Oncol*. 10.1093/annonc/mdw559.
- 18 Drilon A E, Sima C S, Somwar R, et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers. [C]ASCO Annual Meeting Proceedings.
- 19 Ng KP1, Hillmer AM, Chuah CT, Juan WC, Ko TK, Teo AS, Ariyaratne PN, Takahashi N, Sawada K, Fei Y, Soh S, Lee WH, Huang JW, Allen JC Jr, Woo XY, Nagarajan N, Kumar V, Thalamuthu A, Poh WT, Ang AL, Mya HT, How GF, Yang LY, Koh LP, Chowbay B, Chang CT, Nadarajan VS, Chng WJ, Than H, Lim LC, Goh YT, Zhang S, Poh D, Tan P, Seet JE, Ang MK, Chau NM, Ng QS, Tan DS, Soda M, Isobe K, Nöthen MM, Wong TY, Shahab A, Ruan X, Cacheux-Rataboul V, Sung WK, Tan EH, Yatabe Y, Mano H, Soo RA, Chin TM, Lim WT, Ruan Y, Ong ST. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat Med*. 10.1038/nm.2713. PMID:22426421.
- 20 Urlick Mary E ME,Rudd Meghan L ML,Godwin Andrew K AK,Sgroi Dennis D,Merino Maria M,Bell Daphne W DW. PIK3R1 (p85 α) is somatically mutated at high frequency in primary endometrial cancer. *Cancer research*. PMID:21478295.
- 21 Cizkova M, Vacher S, Meseure D, Trassard M, Susini A, Mlcuchova D, Callens C, Rouleau E, Spyrtatos F, Lidereau R, Bièche I1. PIK3R1 underexpression is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer*. 10.1186/1471-2407-13-545. PMID:24229379.

参考文献

- 22 Quayle Steven N SN, Lee Jennifer Y JY, Cheung Lydia W T LW, Ding Li L, Wiedemeyer Ruprecht R, Dewan Robert W RW, Huang-Hobbs Emmet E, Zhuang Li L, Wilson Richard K RK, Ligon Keith L KL, Mills Gordon B GB, Cantley Lewis C LC, Chin Lynda L. Somatic mutations of PIK3R1 promote gliomagenesis. *PloS one*. PMID:23166678.
- 23 Daniel M1, Peek GW, Tollefsbol TO. Regulation of the human catalytic subunit of telomerase (hTERT). *Gene*. 10.1016/j.gene.2012.01.095. PMID:22381618.
- 24 Heidenreich B1, Rachakonda PS1, Hemminki K2, Kumar R3. TERT promoter mutations in cancer development. *Curr Opin Genet Dev*. 10.1016/j.gde.2013.11.005. PMID:24657534.
- 25 Huang FW1, Hodi E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*. 10.1126/science.1229259. PMID:23348506.
- 26 Li L1, Mao Y1, Zhao L1, Li L1, Wu J1, Zhao M1, Du W2, Yu L1, Jiang P3. p53 regulation of ammonia metabolism through urea cycle controls polyamine biosynthesis. *Nature*. 10.1038/s41586-019-0996-7. PMID:30842655.
- 27 Jones M H MH, Nakamura Y Y. Detection of loss of heterozygosity at the human TP53 locus using a dinucleotide repeat polymorphism. *Genes, chromosomes and cancer*. PMID:1384667.
- 28 Hollstein M M, Sidransky D D, Vogelstein B B, Harris C C CC. p53 mutations in human cancers. *Science (New York, N.Y.)*. PMID:1905840.
- 29 Yeudall, W. A. p53 mutation in the genesis of metastasis. *Subcell Biochem*. 10.1007/978-94-017-9211-0_6. PMID:25201191.
- 30 Clore GM1, Omichinski JG, Sakaguchi K, Zambrano N, Sakamoto H, Appella E, Gronenborn AM. High-resolution structure of the oligomerization domain of p53 by multidimensional NMR. *Science*. PMID:8023159.
- 31 Chène P1. The role of tetramerization in p53 function. *Oncogene*. 10.1038/sj.onc.1204373. PMID:11420672.
- 32 Xuan Li 1 , Wolf-Dietrich Heyer. Homologous Recombination in DNA Repair and DNA Damage Tolerance. 2008 Jan;18(1):99-113. PMID:18166982.
- 33 Lord Christopher J CJ, Ashworth Alan A. BRCAness revisited. *Nature reviews. Cancer*. PMID:26775620.
- 34 I. Ray-Coquard, P. Pautier, S. Pignata, D. Pérol, A. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. 2019 Dec 19;381(25):2416-2428. PMID:31851799.
- 35 Antonio González-Martín 1 , Bhavana Pothuri 1 , Ignace Vergote. Niraparib in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. 2019 Dec 19;381(25):2391-2402. PMID:31562799.
- 36 Melinda L Telli 1 , Kirsten M Timms 2 , Julia Reid. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. 2016 Aug 1;22(15):3764-73. PMID:26957554.
- 37 Mirza MR1, Monk BJ1, Herrstedt J1, Oza AM1, Mahner S1, Redondo A1, Fabbro M1, Ledermann JA1, Lorusso D1, Vergote I1, Ben-Baruch NE1, Marth C1, M#dry R1, Christensen RD1, Berek JS1, Dørum A1, Tinker AV1, du Bois A1, González-Martín A1, Follana P1, Benigno B1, Rosenberg P1, Gilbert L1, Rimel BJ1, Buscema J1, Balser JP1, Agarwal S1, Matulonis UA1; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1611310. PMID:27717299.
- 38 Snyder A1, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, Walsh LA, Postow MA, Wong P, Ho TS, Hollmann TJ, Bruggeman C, Kannan K, Li Y, Elipenahli C, Liu C, Harbison CT, Wang L, Ribas A, Wolchok JD, Chan TA. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1406498. PMID:25409260.
- 39 Rizvi NA1, Hellmann MD2, Snyder A3, Kvistborg P4, Makarov V5, Havel JJ5, Lee W6, Yuan J7, Wong P7, Ho TS7, Miller ML8, Rekhtman N9, Moreira AL9, Ibrahim F10, Bruggeman C11, Gasmí B12, Zappasodi R12, Maeda Y12, Sander C8, Garon EB13, Merghoub T14, Wolchok JD15, Schumacher TN4, Chan TA16. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 10.1126/science.aaa1348. PMID:25765070.
- 40 Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., Skora, A. D., Luber, B. S., Azad, N. S., Laheru, D., Biedrzycki, B., Donehower, R. C., Zaheer, A., Fisher, G. A., Crocenzi, T. S., Lee, J. J., Duffy, S. M., Goldberg, R. M., de la Chapelle, A., Koshiji, M., Bhajee, F., Huebner, T., Hruban, R. H., Wood, L. D., Cuka, N., Pardoll, D. M., Papadopoulos, N., Kinzler, K. W., Zhou, S., Cornish, T. C., Taube, J. M., Anders, R. A., Eshleman, J. R., Vogelstein, B. and Diaz, L. A., Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1500596. PMID:26028255.
- 41 Van Allen EM1, Miao D2, Schilling B3, Shukla SA2, Blank C4, Zimmer L3, Sucker A3, Hillen U3, Geukes Foppen MH4, Goldinger SM5, Utikal J6, Hassel JC7, Weide B8, Kaehler KC9, Loquai C10, Mohr P11, Gutzmer R12, Dummer R5, Gabriel S13, Wu CJ2, Schadendorf D14, Garraway LA15. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 10.1126/science.aad0095. PMID:26359337.
- 42 Henn BM1, Botigué LR1, Bustamante CD2, Clark AG3, Gravel S4. Estimating the mutation load in human genomes. *Nat Rev Genet*. 10.1038/nrg3931. PMID:25963372.
- 43 Chalmers ZR1, Connelly CF1, Fabrizio D1, Gay L1, Ali SM1, Ennis R1, Schrock A1, Campbell B2, Shlien A2, Chmielecki J1, Huang F3, He Y1, Sun J1, Tabori U2, Kennedy M1, Lieber DS1, Roels S1, White J1, Otto GA1, Ross JS1, Garraway L3,4, Miller VA1, Stephens PJ1, Frampton GM5. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 10.1186/s13073-017-0424-2. PMID:28420421.
- 44 Carbone DP1, Reck M1, Paz-Ares L1, Creelan B1, Horn L1, Steins M1, Felip E1, van den Heuvel MM1, Ciuleanu TE1, Badiu F1, Ready N1, Hiltermann TJN1, Nair S1, Juergens R1, Peters S1, Minenza E1, Wrangle JM1, Rodriguez-Abreu D1, Borghaei H1, Blumenschein GR Jr1, Villaruz LC1, Havel L1, Krejci J1, Corral Jaime J1, Chang H1, Geese WJ1, Bhagavatheeswaran P1, Chen AC1, Socinski MA1; CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1613493. PMID:28636851.
- 45 Hellmann MD1, Ciuleanu TE1, Pluzanski A1, Lee JS1, Otterson GA1, Audigier-Valette C1, Minenza E1, Linardou H1, Burgers S1, Salman P1, Borghaei H1, Ramalingam SS1, Brahmer J1, Reck M1, O'Byrne KJ1, Geese WJ1, Green G1, Chang H1, Szustakowski J1, Bhagavatheeswaran P1, Healey D1, Fu Y1, Nathan F1, Paz-Ares L1. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1801946. PMID:29658845.
- 46 Rosenberg JE1, Hoffman-Censits J2, Powles T3, van der Heijden MS4, Balar AV5, Necchi A6, Dawson N7, O'Donnell PH8, Balmanoukian A9, Loriot Y10, Srinivas S11, Retz MM12, Grivas P13, Joseph RW14, Galsky MD15, Fleming MT16, Petrylak DP17, Perez-Gracia JL18, Burris HA19, Castellano D20, Canil C21, Bellmunt J22, Bajorin D23, Nickles D24, Bourgon R24, Frampton GM25, Cui N24, Mariathasan S24, Abidoye O24, Fine GD24, Dreicer R26. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial

参考文献

- carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. PMID:26952546.
- 47 Gan C1,2,3, Love C4, Beshay V5, Macrae F6,7, Fox S8, Waring P9, Taylor G10. Applicability of next generation sequencing technology in microsatellite instability testing. *Genes (Basel)*. 10.3390/genes6010046. PMID:25685876.
 - 48 Stadler ZK1, Battaglin F1, Middha S1, Hechtman JF1, Tran C1, Cercek A1, Yaeger R1, Segal NH1, Varghese AM1, Reidy-Lagunes DL1, Kemeny NE1, Salo-Mullen EE1, Ashraf A1, Weiser MR1, Garcia-Aguilar J1, Robson ME1, Offit K1, Arcila ME1, Berger MF1, Shia J1, Solit DB1, Saltz LB2. Reliable Detection of Mismatch Repair Deficiency in Colorectal Cancers Using Mutational Load in Next-Generation Sequencing Panels. *J Clin Oncol*. 10.1200/JCO.2015.65.1067. PMID:27022117.
 - 49 Nowak JA1, Yurgelun MB2, Bruce JL1, Rojas-Rudilla V1, Hall DL1, Shivdasani P1, Garcia EP1, Agoston AT1, Srivastava A1, Ogino S3, Kuo FC1, Lindeman NI1, Dong F4. Detection of Mismatch Repair Deficiency and Microsatellite Instability in Colorectal Adenocarcinoma by Targeted Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn*. 10.1016/j.jmoldx.2016.07.010. PMID:27863258.
 - 50 Salipante SJ1, Scroggins SM1, Hampel HL2, Turner EH1, Pritchard CC3. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem*. 10.1373/clinchem.2014.223677. PMID:24987110.
 - 51 Overman MJ1, McDermott R2, Leach JL3, Lonardi S4, Lenz HJ5, Morse MA6, Desai J7, Hill A8, Axelson M9, Moss RA9, Goldberg MV9, Cao ZA9, Ledezine JM10, Maglinte GA9, Kopetz S11, André T12. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. PMID:28734759.
 - 52 Sargent DJ1, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 10.1200/JCO.2009.27.1825. PMID:20498393.
 - 53 Chowell D1,2, Morris LGT2,3, Grigg CM4, Weber JK5, Samstein RM1,2, Makarov V1,2, Kuo F1,2, Kendall SM1,2, Requena D6, Riaz N1,2,7, Greenbaum B8, Carroll J9, Garon E9, Hyman DM10,11, Zehir A12, Solit D1,10,13, Berger M1,12,13, Zhou R5,14, Rizvi NA15, Chan TA16,2,7,11. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*. 10.1126/science.aao4572. PMID:29217585.
 - 54 Tran E1, Robbins PF1, Lu YC1, Prickett TD1, Gartner JJ1, Jia L1, Pasetto A1, Zheng Z1, Ray S1, Groh EM1, Kriley IR1, Rosenberg SA1. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1609279. PMID:27959684.
 - 55 McGranahan N1, Rosenthal R2, Hiley CT3, Rowan AJ4, Watkins TBK4, Wilson GA5, Birkbak NJ5, Veeriah S2, Van Loo P6, Herrero J7, Swanton C8; TRACERx Consortium. Allele-Specific HLA Loss and Immune Escape in Lung Cancer Evolution. *Cell*. 10.1016/j.cell.2017.10.001. PMID:29107330.