

样本编号：RS20001844PLA

燃石朗清[®]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 32034522000801 日期 2020/01/18 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. 体细胞变异及解读

所检出的体细胞变异根据临床意义进行分级别解读

2. 胚系变异及解读

所检出的致病或可能致病的胚系变异及临床意义解读

3. 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

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 号内含子胚系多态性缺失

BCL2L11 (BIM) 基因 2 号内含子的多态性缺失分型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	吴水英	燃石样本 ID	RS20001844PLA	申请单号	A00125984
性别	女	样本类型	血浆	送检日期	2020/01/10
年龄	62	取样手段	-	到位日期	2020/01/11 AM
患者 ID	3625011957****49	取材部位	-	报告日期	2020/01/18 AM
诊断信息*	肺癌	就诊医院	中国医学科学院肿瘤医院深圳医院		
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®精选 168 个与肺癌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肺癌相关的基因突变、拷贝数变异和重排（融合）等变异。详细技术说明及基因参见附录。

结果小结

检测类型	检测结果	
体细胞变异	共 1 个体细胞变异，其中具有明确或潜在临床意义的变异有 1 个	
具有临床意义的变异	KRAS 基因	p.L19F
胚系致病变异	未检出	
样品总体质量评估	合格	

检测人：

赖家怡
赖家怡

报告审核：



1. 体细胞变异及解读

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)
KRAS 基因 2 号外显子 p.L19F 错义突变 c.57G>T p.Leu19Phe	0.73%	KRAS 基因的第 19 位氨基酸由亮氨酸突变成苯丙氨酸。该变异导致蛋白质的功能获得 [PMID: 17150185, 20147967]。KRAS 突变与非小细胞肺癌不良预后相关。(证据等级: A)	吉非替尼 (耐药, A 级) 厄洛替尼 (耐药, A 级) 派柏西利+比美替尼 (敏感, C 级) LY3214996 (敏感, C 级) KO-947 (敏感, C 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)
此样本未检出具有潜在临床意义的变异（II类变异）			

基因介绍

KRAS

KRAS 是 RAS 基因家族的重要成员。RAS 家族编码高度同源的 G 蛋白, 定位于细胞内膜表面, 是 RAS-RAF-MAPK 信号通路重要的激酶分子, 也与其他众多肿瘤相关信号转导通路相关, 包括 PI3K/AKT、PAC 及 PAL 信号通路, 在分化、增殖、生存的调节中发挥关键作用。结合 GDP 时, RAS 处于失活状态; 释放 GDP、结合 GTP 时, RAS 被激活; GTP 酶激活蛋白 (GAP) 促进 GTP 水解反应以终止信号。

KRAS 第 12、13 密码子点突变可提高其对 GTP 的亲合力, 第 61 密码子突变可削弱 GAP 对其调控。KRAS 突变蛋白可处于持续激活状态, 组成性激活下游信号通路。KRAS 在肺癌中存在高频突变, 热点突变位点按突变频率依次为 G12、G13、Q61。KRAS 在高加索肺癌患者中突变频率高达~25%, 在东亚肺癌患者中则<10%。KRAS 突变是 NSCLC 患者的不良预后因子。由于 KRAS 突变往往与其他驱动变异如 EGFR 突变、ALK 融合等互斥存在, 故也是 EGFR-TKI、克唑替尼等靶向治疗的原发性耐药预测因子。此外, 对于携带 EGFR 突变、ALK 融合、MET 14 号外显子跳读突变等可靶向治疗驱动变异的患者, KRAS 原发或获得性突变或拷贝数扩增与吉非替尼、奥希替尼、克唑替尼等 TKI 耐药相关 [PMID: 27283993, 30017884, 28841389, 30072474]。

目前针对 RAS 的靶向药物研发较为困难, 但针对 RAS 下游靶标的 MEK 抑制剂如司美替尼 (selumetinib)、RO5126766 (CH5126766) [2017ASCO #2506], RAF 二聚体抑制剂 BGB-283 [2017AACR #CT002] 等正处于临床研发阶段。其中, 司美替尼联合多西他赛二线治疗 KRAS 突变型晚期 NSCLC 的 II 期研究取得阳性结果 [PMID: 23200175]; 亚组分析显示, 司美替尼对 KRAS 不同突变亚型具有选择性, 除 KRAS G12C/G12V 外, 其他 G12/G13 突变亚型患者未能从司美替尼额外获益 [PMID: 26125448]。可惜司美替尼联合多西他赛的 III 期注册研究 SELECT-1 失败 [2016ESMO LBA47], G12/G13 亚组与 Q61 亚组均无获益, 但未见进一步突变亚组分层分析。该适应症中司美替尼联合 durvalumab 的探索仍在进行 [NCT03004105]。临床前数据提示, HSP90 抑制剂 AUY922 联合 trametinib 可有效抑制对 MEK 抑制剂原发耐药的 KRAS 突变型 NSCLC [PMID: 26723875]。此外, I 期数据显示, KRAS 突变型 NSCLC 患者可能对 CDK4/6 抑制剂 abemaciclib 敏感, 但 III 期 JUNIPER 研究已宣告失败 [PMID: 26432508] [NCT02152631] [ASCO post]。选择性 ERK1/2 抑制剂 LY3214996、KO-947 等针对 KRAS 突变型实体瘤包括 NSCLC 的 I 期临床研究正在进行中 [NCT02857270, NCT03051035]。

目前, 多个特异性针对 KRAS G12C 突变的小分子抑制剂正在早期研发阶段, 如 ARS-1620 [PMID: 29373830]、

MRTX1257[2018AACR-IASLC#B23]等，此类化合物能够与结合了 GDP 的 KRAS G12C 突变蛋白产生共价作用，使其转变为“失活”构象，从而抑制 KRAS 下游通路。KRAS G12C 抑制剂 MRTX1257[NCT03785249]、AMG 510[NCT03600883]已开始 I 期临床研究。

临床前数据显示，携带 MET 14 号外显子跳读伴 KRAS 扩增的 NSCLC 对克唑替尼耐药，而联合 PI3K 抑制剂（而非 MEK 抑制剂）可能克服这种耐药[PMID: 30072474]。

在肺腺癌中，KRAS 与抑癌基因 STK11 或 TP53 伴发突变定义了不同亚型，表现出不同的生物学、免疫特征及治疗敏感性。KRAS/STK11 双突变肿瘤与免疫监视抑制显著相关，表达较低水平的免疫标志物，包括 PD-L1；显著增加对 HSP90 抑制剂治疗的敏感性，但对免疫检查点抑制剂耐药。KRAS/TP53 双突变肿瘤的细胞增殖显著增强，表现出更高水平的体细胞突变负荷（TMB）、炎症标志物、免疫检查点效应分子以及更长的术后无复发生存[PMID: 26069186, 26477306]。回顾性研究证实，KRAS/STK11 双突变肺腺癌患者对抗 PD-1 抗体治疗耐药，而 KRAS/TP53 双突变肺腺癌患者对抗 PD-1 抗体治疗更加敏感[PMID: 28039262, 29773717]。亦有研究显示，KRAS/STK11 双突变可能与 NSCLC 免疫治疗超进展相关[PMID: 31195179]。

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、或者已作为临床试验的筛选入组标准、或者有多个小型研究支持），D 级（临床前研究、或者是病例报道支持）。变异按照临床意义的重要性分为四个等级：I 类变异（具有 A 级或 B 级证据），II 类变异（具有 C 级或 D 级证据），III 类变异（尚无相关临床证据），IV 类变异（已知无临床意义变异，报告未列出）。
 3. 本检测仅包括 cfDNA 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. 胚系变异及解读

基因

变异类型

外显子

cDNA 改变

氨基酸改变

基因型

致病风险

此样本未检出致病或可能致病的胚系变异

注： 1. 报告仅列出肿瘤遗传相关基因的致病（Pathogenic）或可能致病（Likely Pathogenic）的变异。

2. 肿瘤遗传相关基因的选择依据是 ACMG 次要发现报道指南 v2.0 [PMID: 27854360], NCCN 指南中明确与遗传性肿瘤相关的基因，以及燃石肿瘤遗传基因数据库。本产品可检测其中 38 个基因，分别是 APC、ATM、BARD1、BRCA1、BRCA2、BRIP1、CDK4、CDKN2A、CHEK1、CHEK2、EGFR、FANCA、FANCI、KIT、MEN1、MET、MLH1、MSH2、MSH6、MUTYH、NBN、NF1、PALB2、PDGFRA、PMS2、POLD1、POLE、PTEN、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD54L、RB1、RET、SMAD4、STK11、TP53、VHL 等。

3. 基因变异的致病风险评估依据 ACMG 2015 变异解读指南[PMID: 25741868]可分为 1-不致病，2-可能不致病，3-意义不明，4-可能致病，5-致病。本报告仅列出 5-致病或 4-可能致病的变异。所有分析是基于目前已发表的科学文献和公认的研究数据库等，变异的致病风险评级可能会随着科学研究进展而发生变更。如对结果有任何疑问，请咨询遗传咨询师或其他专业人士。

4. 本检测仅包括 cfDNA 样本，未包括对照样本。变异是否为胚系来源是基于数据库和变异丰度的算法预测，不能完全排除体细胞突变来源或克隆性造血来源的可能性。如检出胚系致病变异，建议送检外周血白细胞或正常组织验证以明确来源。

3. 肺癌 NCCN 指南涵盖的 8 基因结果汇总

基因	变异类型	变异结果	丰度	临床意义
ALK	重排/点突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检出		
BRAF	点突变/插入/缺失	未检出		
EGFR	点突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检出		
ERBB2	点突变/插入/缺失/拷贝数变异	未检出		
KRAS	错义突变	p.L19F	0.73%	重要 (I 类)
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. 体细胞变异及解读」及「2. 胚系变异及解读」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。

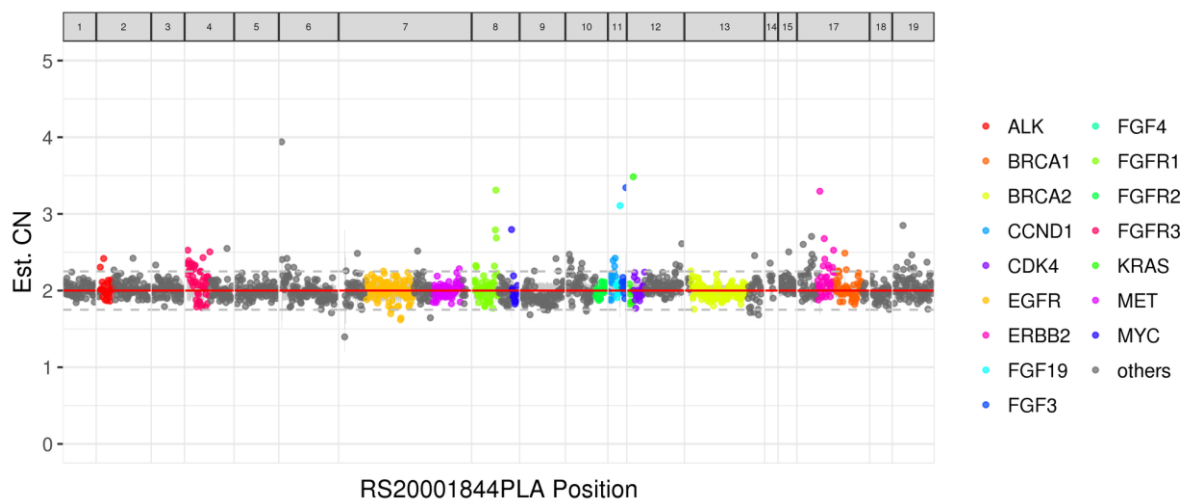
4. 药物代谢相关酶类 SNP 小结

SNP	基因型	变异/野生型	临床意义
CYP2D6*10 rs1065852	A/A	纯合突变型	有数据显示,携带 CYP2D6*10 纯合型突变的乳腺癌患者,使用他莫昔芬辅助治疗的复发风险有可能高于野生型患者。但由于证据欠充分,未被国际指南推荐作为他莫昔芬辅助治疗前的常规检测。
DPYD*13 rs55886062	A/A	野生型	DPD 缺乏与氟尿嘧啶(5-FU、卡培他滨或替加氟)毒性增加相关。DPYD 野生型患者 DPD 表达正常。
DPYD*2846A>T rs67376798	T/T	野生型	DPD 缺乏与氟尿嘧啶(5-FU、卡培他滨或替加氟)毒性增加相关。DPYD 野生型患者 DPD 表达正常。
DPYD*2A rs3918290	C/C	野生型	DPD 缺乏与氟尿嘧啶(5-FU、卡培他滨或替加氟)毒性增加相关。DPYD 野生型患者 DPD 表达正常。
UGT1A1*28 rs8175347	(TA) ₆ /(TA) ₇	杂合突变型	UGT1A1 特定多态性与伊立替康毒性增加相关。携带 UGT1A1 (TA) ₆ /(TA) ₇ 突变的患者应密切监测药物相关毒性。
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 号内含子胚系多态性缺失

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基因拷贝数。

附录 1：样本主要质控

	质量参数	数值	质控标准
病理评估	恶性肿瘤细胞占比(%) ¹	不适用	不适用
DNA 质量评估	DNA 总量(ng) ²	37	≥30
	DNA 片段降解程度 ³	不适用	不适用
	预文库总量(ng) ⁴	3886	≥500
测序质量评估	平均测序深度 ⁵	17607	≥10000
	文库多样性 ⁶	19%	≥10%
	插入片段长度(bp) ⁷	168	≤180
	覆盖均一性 ⁸	99%	≥90%
	序列回贴比率 ⁹	99%	≥95%
	碱基质量 Q30 占比 ¹⁰	92%	≥80%
	配对样本纯合子一致性 ¹¹	不适用	不适用
总体质量评估 ¹²		合格	

- 注：**
- 恶性肿瘤细胞占比：经燃石医学检验所 HE 染色评估，该样本中恶性肿瘤细胞占比。如样本不满足燃石医学病理评估所需条件，则跳过此项。cfDNA 样本不做此项评估。
 - DNA 总量：送检样本提取的 DNA 总量。
 - DNA 片段降解程度：通过对 DNA 片段降解程度进行评估。A-D 表示片段降解程度依次升高。如样本无需降解程度评估，则跳过此项。cfDNA 样本不做此项评估。
 - 预文库总量：在文库构建时，将原始核酸加接头后经扩增纯化得到的含有全部基因序列的中间产物的总量。
 - 平均测序深度：目标基因每个碱基被测到的平均次数。
 - 文库多样性：DNA 文库中来自原始 DNA 片段的占比。
 - 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 170bp 则提示 DNA 存在降解，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。
 - 覆盖均一性：大于平均深度的 20% 的碱基位点占目标区域碱基位点总数的比例。
 - 序列回贴比率：成功比对回到参考基因组的序列数目占比。
 - 碱基质量 Q30 占比：测序数据中碱基质量在 Q30 以上（即错误率在千分之一以下）的占比。
 - 配对样本纯合子一致性：利用 SNP 分型评估配对样本之间的一致性。如果低于 90% 则提示样本存在他人来源 DNA 污染或者与配对样本并非来自同一人。
 - 总体质量评估：结合以上参数进行综合评估，采取短板效应，分为合格、警戒（风险预警）和不合格三个等级。**质量警戒或不合格都可能影响此次检测的准确性和敏感性。**

附录 2：检测方法与局限性

检测方法

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

本检测可以覆盖目标基因捕获外显子及 $\pm 20\text{bp}$ 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. 外周血游离 DNA（cfDNA）主要来自于正常细胞，其中的循环肿瘤 DNA（ctDNA）占比一般极低。由于 ctDNA 占比受到肿瘤分期、肿瘤全身负荷、转移部位及当前治疗状况等多种因素的影响，ctDNA 突变丰度与组织中的突变丰度不具备直接关联性。
8. 本检测不能排除由于染色体多倍体导致的 CNV。CNV 的检测敏感性受到血液样本中 ctDNA 占比的影响。样本检出突变中最大突变丰度（maxAF）可提示 ctDNA 占比。当 cfDNA 中 maxAF $<10\%$ 时，CNV 的检测敏感性受限。
9. 本检测仅包括 cfDNA 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或克隆性造血来源的可能性。

附录 3：基因列表

AKT1 NM_001014432.1	ALK NM_004304.4	APC NM_000038.5	AR NM_000044.3	ARID1A NM_006015.4
ATM NM_000051.3	ATR NM_001184.3	B2M NM_004048.2	BARD1 NM_000465.3	BCL2L11 NM_001204107.1
BCOR NM_001123383.1	BLM NM_000057.3	BRAF NM_004333.4	BRCA1 NM_007294.3	BRCA2 NM_000059.3
BRINP3 NM_199051.2	BRIP1 NM_032043.2	CARD11 NM_032415.5	CASP8 NM_001228.4	CBL NM_005188.3
CCND1 NM_053056.2	CCNE1 NM_001238.3	CD274 NM_014143.3	CD74 NM_001025159.2	CDH18 NM_001291956.1
CDK4 NM_000075.3	CDK6 NM_001145306.1	CDKN1A NM_001291549.1	CDKN1B NM_004064.4	CDKN2A NM_000077.4
CHEK1 NM_001274.5	CHEK2 NM_007194.3	CREBBP NM_004380.2	CSMD3 NM_198123.1	CTNNB1 NM_001904.3
CYP2D6 NM_000106.5	DIS3 NM_014953.4	DNMT3A NM_022552.4	DPYD NM_000110.3	EGFR NM_005228.3
EMSY NM_001300942.1	EP300 NM_001429.3	EPHA3 NM_005233.5	EPHA5 NM_001281765.2	EPHA7 NM_004440.3
EPHB1 NM_004441.4	ERBB2 NM_004448.3	ERBB3 NM_001982.3	ERBB4 NM_005235.2	ESR1 NM_000125.3
FANCA NM_000135.2	FANCI NM_001113378.1	FAT3 NM_001008781.2	FBXW7 NM_033632.3	FGF19 NM_005117.2
FGF3 NM_005247.2	FGF4 NM_002007.2	FGFR1 NM_023110.2	FGFR2 NM_000141.4	FGFR3 NM_000142.4
FLT1 NM_002019.4	FLT3 NM_004119.2	FLT4 NM_182925.4	GATA2 NM_001145661.1	GATA3 NM_001002295.1
GRIN2A NM_000833.4	H3F3C NM_001013699.2	HGF NM_000601.5	HIST1H1C NM_005319.3	HIST1H3B NM_003537.3
HIST1H3G NM_003534.2	HRAS NM_005343.3	IDH1 NM_005896.3	IDH2 NM_002168.3	IGF2 NM_000612.5
IKZF1 NM_006060.5	IL7R NM_002185.3	INHBA NM_002192.3	JAK1 NM_001320923.1	JAK2 NM_004972.3
KDM5A NM_001042603.2	KDM6A NM_001291415.1	KDR NM_002253.2	KEAP1 NM_012289.3	KIT NM_000222.2
KMT2D NM_003482.3	KRAS NM_033360.3	LRP1B NM_018557.2	MAP2K1 NM_002755.3	MAP3K13 NM_001242314.1
MAX NM_002382.4	MCL1 NM_021960.4	MEN1 NM_000244.3	MET NM_000245.3	MLH1 NM_000249.3
MRE11 NM_005591.3	MSH2 NM_000251.2	MSH6 NM_000179.2	MTOR NM_004958.3	MUTYH NM_001128425.1
MYC NM_002467.4	MYCN NM_001293228.1	NAV3 NM_001024383.1	NBN NM_002485.4	NF1 NM_000267.3
NFE2L2 NM_006164.4	NOTCH1 NM_017617.4	NRAS NM_002524.4	NRG1 NM_001322205.1	NTRK1 NM_001007792.1
NTRK2 NM_006180.4	NTRK3 NM_001012338.2	PAK5 NM_020341.3	PALB2 NM_024675.3	PARP1 NM_001618.3
PDGFRA NM_006206.4	PDGFRB NM_002609.3	PIK3C2G NM_001288772.1	PIK3C3 NM_002647.3	PIK3CA NM_006218.3
PIK3CG NM_001282426.1	PIK3R1 NM_181523.2	PMS2 NM_000535.6	POLD1 NM_001256849.1	POLE NM_006231.3
POM121L12 NM_182595.3	PPP2R1A NM_014225.5	PRKDC NM_006904.6	PTEN NM_000314.6	PTPRD NM_002839.3
PTPRT NM_133170.3	RAD50 NM_005732.3	RAD51B NM_133509.3	RAD51C NM_058216.2	RAD51D NM_002878.3
RAD54L NM_003579.3	RAF1 NM_002880.3	RARA NM_000964.3	RB1 NM_000321.2	RBM10 NM_001204468.1
RET NM_020975.4	RNF43 NM_017763.5	ROS1 NM_002944.2	RUNX1 NM_001754.4	SETD2 NM_014159.6
SMAD4 NM_005359.5	SMARCA4 NM_001128849.1	SOX2 NM_003106.3	SOX9 NM_000346.3	SPOP NM_001007226.1
SPTA1 NM_003126.2	SRC NM_198291.2	STAG2 NM_001042749.2	STK11 NM_000455.4	TBX3 NM_016569.3
TERT NM_198253.2	TGFBR2 NM_001024847.2	TP53 NM_000546.5	TP63 NM_003722.4	TRIM58 NM_015431.3
TRPC5 NM_012471.2	U2AF1 NM_001025203.1	UGT1A1 NM_000463.2	VEGFA NM_001025366.2	VEGFB NM_003377.4
VEGFC NM_005429.4	VHL NM_000551.3	YES1 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）。

同时检测融合基因（9 个）

ALK	FGFR1	FGFR2	FGFR3	NRG1	NTRK1
NTRK3	RET	ROS1			

附录 4：肺癌 NCCN 指南涵盖 8 基因变异的临床意义

检测基因	临床意义
ALK	携带 ALK 重排（融合）的 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。
BRAF	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。
EGFR	携带某些 EGFR 活化突变（如 19 号外显子缺失，L858R，L861，G719，S768 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。
ERBB2	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。
KRAS	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。
MET	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。
RET	携带 RET 重排（融合）的 NSCLC 对 RET 抑制剂如卡博替尼敏感。
ROS1	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. Akagi K et al. (2007) Characterization of a novel oncogenic K-ras mutation in colon cancer. Biochem. Biophys. Res. Commun. [PMID: 17150185]
3. Smith G et al. (2010) Activating K-Ras mutations outwith 'hotspot' codons in sporadic colorectal tumours - implications for personalised cancer medicine. Br. J. Cancer [PMID: 20147967]
4. Chabon JJ et al. (2018) Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients. Nat Commun [PMID: 27283993]
5. Bahcall, M et al. (2018) Amplification of Wild-type Clin. Cancer Res. [PMID: 30072474]
6. Janne PA et al. (2013) Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a Lancet Oncol. [PMID: 23200175]
7. Janne PA et al. (2015) Impact of KRAS codon subtypes from a randomised phase II trial of selumetinib Br. J. Cancer [PMID: 26125448]
8. Park KS et al. (2016) The HSP90 inhibitor, NVP-AUY922, sensitizes KRAS-mutant non-small cell lung Cancer Lett. [PMID: 26723875]

9. Goldman JW et al. (2016) Treatment Rationale and Study Design for the JUNIPER Study: A Randomized Phase Clin Lung Cancer [PMID: 26432508]
10. Skoulidis F et al. (2016) Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung Cancer Discov [PMID: 26069186]
11. Schabath MB et al. (2017) Differential association of STK11 and TP53 with KRAS mutation-associated gene Oncogene [PMID: 26477306]
12. Dong ZY et al. (2018) Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Clin. Cancer Res. [PMID: 28039262]
13. Chakravarty D et al. (2018) OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. JCO Precis Oncol [PMID: 28890946]
14. 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]
15. Kalia SS et al. (2017) Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet. Med. [PMID: 27854360]
16. Richards S et al. (2016) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet. Med. [PMID: 25741868]
17. 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]