

# GENETIC TESTING FOR PERSONALIZED THERAPY

## 个体化诊疗基因检测报告

委托人: .....

报告编号: .....

接收日期: 2015-10-13 .....

报告日期: 2015-10-27 .....

天津华大医学检验所  
报告专用章

华大医学  
BGI · DX

seq™

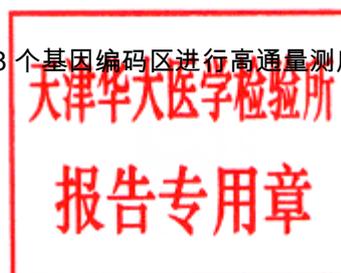
## 1. 送样信息

姓名：	性别：女	
出生年月/年龄：	联系电话：	
身份证号：	BGI 编号：15S6658764-1	
临床诊断：肺腺癌骨转移，4 期		
既往病史：		
药物史：特罗凯		
取样部位：转移灶	样本类型：石蜡组织/血细胞	送检医院：西南医院
送检科室：	送检医生：	联系电话：
样本采集日期：	样本接收日期：2015.10.13	报告日期：2015.10.27

## 2. 检测内容

对委托人癌组织和血液的 DNA 样本中与肿瘤密切相关的 508 个基因编码区进行高通量测序：

1. 分析与靶向药物相关的基因变异，给予用药提示。
2. 分析与化疗药物相关的基因变异，给予用药提示。



\* 本检测只针对 DNA 水平（包括点突变，小的缺失和插入，拷贝数扩增/缺失和目前已知的融合基因），不涉及蛋白、RNA 水平。

### 3. 检测结果

#### 3.1 重要基因变异:

基因	碱基突变	氨基酸突变	突变频率
EGFR	c.[2236_2250delGAATTAA GAGAAGCA]	p.[E746_A750del]	9.52%
MTOR	c.[2065C>A]	p.[Q689K]	2.36%
PARP3	c.[625T>C]	p.[F209L]	3.01%
PDGFRB	c.[1499T>C]	p.[V500A]	2.49%
MS4A1	c.[409G>C]	p.[D137H]	3.6%
ERBB3	c.[2786G>A]	p.[R929Q]	4.11%
DNMT1	c.[4040T>C]	p.[L1347P]	3.57%
SMARCB1	c.[122G>A]	p.[G41D]	9.32%
ATRX	c.[4442G>A]	p.[R1481Q]	2.87%
TERT	c.[889C>A]	p.[P297T]	2.84%
NOTCH1	c.[3197C>T]	p.[S1066L]	4.76%
STK11	c.[931A>G]	p.[K311E]	3.88%

#### 3.2 靶向药物用药提示

基因变异	FDA 推荐用于肺癌		FDA 推荐用于 其他癌症	临床 II/III 期药 物	其他相关药物
	正相关	负相关	正相关	正相关	研究结果存在争议
EGFR p.E746_A750del	吉非替尼 厄洛替尼 阿法替尼	None	None	None	None

#### 3.3 化疗药物用药提示

疗效预测	FDA 推荐药物 ( 肺癌 )	FDA 推荐药物(其它癌症)
毒副作用风险较低或药物敏感性较高	伊立替康*	环磷酰胺, 5-Fu、氟嘧啶类
毒副作用风险较高或药物敏感性较低	顺铂*, 卡铂*, 紫杉类*, 依托泊苷*, 吉西他滨*	甲氨蝶呤, 蒽环类

\* NCCN 指南推荐的临床常规药物

## 检测结果说明：

\*\*本报告结果只对送检样品负责，所得结论来自于目前世界上最前沿的科学研究进展。

\*\*本检测报告仅为受检者相关疾病的临床诊断、治疗、监测提供参考。具体医学问题，请咨询相关执业医师。

\*\*本中心对以上检测结果保留最终解释权，如有疑问，请在收到结果后的 7 个工作日内与我们联系。

检测者：吴仁花

审核者：姜丹

报告日期：2015-10-27



天津华大医学检验所  
报告专用章

## 附录

### 1. 用药指导解析

#### 1.1 靶向药物解析

##### 1.1.1 潜在获益靶向药物解析：吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼

药物	受检者药物疗效临床解析	药物机理描述 (仅供参考)
<p>吉非替尼 厄洛替尼 阿法替尼</p>	<p>临床研究显示 EGFR 突变阳性 ( 18 号外显子突变、19 号外显子缺失、21 号外显子突变 ) 的患者对 EGFR 抑制剂敏感，而野生型患者基本无效。该患者检测到 EGFR 基因 19 号外显子 p.E746_A750del 缺失突变，提示该患者可能对 EGFR 抑制剂敏感。</p> <p>EGFR 突变与 NSCLC 靶向治疗的疗效有相关性，EGFR 突变阳性 ( 18 号外显子突变、19 号外显子缺失、21 号外显子突变 ) 的患者，其中最常见的是 19 号外显子缺失和 21 号外显子突变 ( L858R ) 的患者对药物敏感。非小细胞肺癌 NCCN 指南指出，吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼对 EGFR 突变阳性的患者有效，野生型患者基本无效 ( NCCN---NSCLC )。</p> <p>在一个临床 III 期研究中使用厄洛替尼对 57 例携带 EGFR 基因 19 号外显子缺失突变的 NSCLC 患者进行治疗，同时有 58 例 EGFR 基因 19 号外显子缺失突变患者使用标准化疗做为对照。研究结果表明，使用厄洛替尼治疗携带 EGFR 基因 19 号外显子缺失突变患者的危害率 ( HR ) 为 0.30。同时厄洛替尼治疗组的无进展生存期 ( PFS ) 为 11 个月，对照组为 4.6 个月 ( 22285168 )。</p> <p>在一项 III 期临床研究中，使用吉非替尼治疗不吸烟和轻度吸烟的东亚肺腺癌患者，使用卡铂/紫杉醇做对照研究。在 261 例 EGFR 阳性突变患者中包括 140 例 EGFR 基因 19 号外显子缺失突变肺癌患者和 111 例 21 号外显子 L858R 突变肺癌患者。结果表明，吉非替尼与卡铂/紫杉醇相比在治疗 EGFR 阳性突变患者的 PFS 有明显的提高 ( HR, 0.48; 95% CI, 0.36-0.64; P&lt;0.001; PFS, 9.5 VS6.3 月)。其中吉非替尼与卡铂/紫杉醇相比在治疗 EGFR 基因 19 号外显子缺失肺癌患者危害率明显下降(HR, 0.38;95%CI, 0.26-0.56)。吉</p>	<p>吉非替尼和厄洛替尼是一类靶向 EGFR 的小分子酪氨酸激酶抑制剂，该类物质通过阻断表皮生长因子受体 ( EGFR ) 的激酶活性而抑制其磷酸化和下游信号传导，从而起到抗肿瘤作用，抑制肿瘤细胞的增殖、分化，同时也能增加化疗和放疗的抗肿瘤疗效。</p> <p>吉非替尼和厄洛替尼分别于 2003 和 2004 年先后被 FDA 批准用于非小细胞肺癌患者的治疗。</p> <p>阿法替尼，靶向 EGFR/ HER2 小分子酪氨酸激酶的不可逆抑制剂，可同时抑制 EGFR 和 HER2 两种受体，不可逆的抑制酪氨酸激酶的自磷酸化，抑制肿瘤细胞的增殖和生长。</p> <p>2013 年 FDA 批准用于具有 EGFR 19 号外显子缺失，21 号外显子 ( L858R ) 突变的非小细胞肺癌患者一线治疗。</p>

	<p>非替尼对 19 号外显子缺失肺癌患者的整体反应率为 84.8%与卡铂/紫杉醇相比(43.2%; OR, 7.23; 95% CI, 3.19-16.37) ( 21670455 )。</p> <p>在一项临床 III 期研究中，使用阿法替尼对 IIIB/IV 期含有 EGFR 阳性 ( 19 号外显子缺失、L858R 突变和其他阳性突变 ) 突变肺腺癌患者进行治疗，顺铂加培美曲塞化疗做对照研究。总共 345 例患者进行治疗，阿法替尼的 PFS 为 11.1 个月，化疗药的 PFS 为 6.9 个月(HR, 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.78; P = .001)。其中 EGFR 基因 19 号外显子缺失和 L858R 突变的 308 例患者使用阿法替尼治疗的平均 PFS 为 13.6 个月，化疗药的 PFS 为 6.9 个月(HR, 0.47; 95% CI, 0.34 to 0.65; P = .001) ( 23816960 )。</p>	
--	---	--

1.1.2 可考虑临床试验药物：None

1.1.3 疗效负相关药物解析：None

1.1.4 其他相关药物：None

1.1.5 NCCN 推荐临床常规靶向药物相关基因检测结果:

	检测基因	检测内容	检测结果
临床常规靶向药物相关基因检测	PIK3CA	外显子 9/20	未见突变
	ALK	重排	未见突变
	ROS1	重排	未见突变
	EGFR	外显子 18/19/20/21	p.E746_A750del
		T790	未见突变
	KRAS	密码子 12/13/61/146	未见突变
	NRAS	密码子 12/13/61	未见突变
	BRAF	V600	未见突变
	HER2	外显子 20	未见突变
		拷贝数扩增	未见突变
	KIT	外显子 9/11/13/17	未见突变
	PDGFRA	外显子 12/18	未见突变

1.2 化疗药物解析

	药物	基因	检测位点	检测结果	用药提示	等级
铂类	cisplatin (顺铂)	XPC	rs2228001	GT	毒副作用风险可能较高	1B
	carboplatin (卡铂)	MTHFR	rs1801133	AG	药物敏感性可能较低	2A
	Platinum compounds (铂类化合物)	GSTP1	rs1695	AA	毒副作用风险可能较高	2A
		XRCC1	rs1799782	AA	药物敏感性可能较高	NA
		ERCC1	rs3212986	CC	毒副作用风险可能较高	2B
		ERCC1	rs11615	AA	药物敏感性可能较低, 毒副作用风险可能较高	2B
		XRCC1	rs25487	CC	药物敏感性可能较高, 毒副作用风险可能较高	2B
甲氨蝶呤	methotrexate (甲氨蝶呤)	MTHFR	rs1801133	AG	毒副作用风险可能较低	3
		ATIC	rs4673993	TT	药物敏感性可能较低	2B
		MTRR	rs1801394	GG	毒副作用风险可能较高	2B
		ABCB1	rs1045642	AG	毒副作用风险可能较高	2A
紫杉类	taxanes (紫杉烷类)	ABCB1	rs2032582	AC	耐药风险可能较低	3
	paclitaxel (紫杉醇)	ABCB1	rs1045642	AG	毒副作用风险可能较高	3
	paclitaxel and cisplatin (紫杉醇联合顺铂)	TP53	rs1042522	CG	药物敏感性可能较低	2B
环磷酰胺	cyclophosphamide (环磷酰胺)	XRCC1	rs25487	CC	药物敏感性可能较高, 毒副作用风险可能较高	3
		MTHFR	rs1801133	AG	毒副作用风险可能较低	2A
		SOD2	rs4880	AA	药物敏感性可能较高	2B
	cyclophosphamide doxorubicin (环磷酰胺+多柔比星)	ABCB1	rs2032582	AC	-	-
	cyclophosphamide, epirubicin	GSTP1	rs1695	AA	药物敏感性可能较高, 毒副作用风险可能较低	2A

	(环磷酰胺+表柔比星)					
伊立替康	irinotecan (伊立替康)	UGT1A1	rs8175347	6TA/6TA	毒副作用风险可能较低	2A
		UGT1A1	rs4148323	GG	毒副作用风险可能较低	2A
		C8orf34	rs1517114	GG	毒副作用风险可能较低	2B
依托泊苷	etoposide (依托泊苷)	SLIT1	rs2784917	AA	毒副作用风险可能较高	4
蒽环类	anthracyclines and related substances (蒽环类)	CBR3	rs1056892	AG	毒副作用风险可能较高	2B
卡培他滨	capecitabine (卡培他滨为基础化疗)	MTHFR	rs1801131	TT	毒副作用风险可能较低	2A
		DPYD	rs2297595	TT	毒副作用风险可能较低	2A
		MTHFR	rs1801133	AG	毒副作用风险可能居中	2A
5-Fu、 氟嘧啶类	fluorouracil,oxaliplatin (5-fu+奥沙利铂)	GSTP1	rs1695	AA	药物敏感性可能较低	2A
	capecitabine,fluorouracil (5-fu 或联合卡培他滨)	DPYD	rs2297595	TT	毒副作用风险可能较低	2A
	capecitabine,fluorouracil (5-fu 或卡培他滨)	MTHFR	rs1801133	AG	毒副作用风险可能居中	2A
	fluorouracil,tegafur (5-fu 或替加氟)	UMPS	rs1801019	GG	毒副作用风险可能较低	2B
	capecitabine,fluorouracil,Pyrimi dine analogues,tegafur (氟嘧啶为基础化疗)	DPYD	rs3918290	CC	毒副作用风险可能较低	1A
		DPYD	rs67376798	TT	毒副作用风险可能较低	1A
		DPYD	rs55886062	AA	毒副作用风险可能较低	1A
吉西他滨	gemcitabine (吉西他滨)	CDA	rs2072671	AC	中性粒细胞减少风险可能较高，血液学毒性风险可能较高	2B
		CDA	rs60369023	GG	毒副作用风险可能较低	3
		RRM1	rs9937	AA	毒性作用风险可能较高	4

药物	敏感性 (可能较高/较低/居中/-)	毒副作用风险 (可能较高/较低/居中/-)
顺铂	—	可能较高
卡铂	可能较低	—
铂类(其它)	—	可能较高
甲氨蝶呤	可能较低	—
紫杉类	可能较低	可能较高
环磷酰胺	可能较高	—
伊立替康	—	可能较低
依托泊苷	—	可能较高
蒽环类	—	可能较高
卡培他滨	—	—
氟嘧啶类	可能较低	可能较低
吉西他滨	—	可能较高

\*"-未有研究报道或现有研究结论不一致

**说明：**

- (1) 基因名称均采用 NCBI-Gene 里的官方命名 ( Official Symbol ) ;
- (2) rs 号：NCBI 里对所有提交的 snp 进行分类考证之后，都会给出一个 rs 号，也可称作参考 snp，并给出 snp 的具体信息，包括前后序列，位置信息，分布频率；
- (3) level 的划分：依据 PharmGKB 网站 <http://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>，
  - Level 1A：注释基于被医学会认可的指南或经某些重大卫生系统的认可；
  - Level 1B：注释基于多项有统计显著的研究；
  - Level 2A：注释基于多项重复研究，故药效关系很有可能是有意义的；
  - Level 2B：注释基于多项重复研究，但某些研究可能无统计显著性或样本数量少；
  - Level 3：注释仅基于 1 项有显著差异的研究 ( 未重复 ) 或多项研究但缺乏明显药效关联性；
  - Level 4：注释仅基于少量病例、非权威研究或体外的分子功能研究；

NA：无 level 划分

(4) 疗效预测 ( 毒副作用风险较低或药物敏感性较高/毒副作用风险较高或药物敏感性较低 ) 综合判断原则：

当大于 70% 变异结果证据支持 ( 毒副作用风险较低或药物敏感性较高/毒副作用风险较高或药物敏感性较低 )，

即对检测结果标注为：毒副作用风险较低或药物敏感性较高/毒副作用风险较高或药物敏感性较低。

此处检测结果不具有临床医嘱性质，仅供临床医师参考，不作为直接用药依据。

## 2.重要基因变异解析

### 2.1 遗传性肿瘤变异基因解析

对受检者的血液样本进行测序，并对遗传性肿瘤相关基因进行变异分析，没有检测到遗传性肿瘤相关基因致病突变。

此检测结果并不能排除受检者罹患遗传性肿瘤的风险，不排除在检测范围之外存在其他未知致病突变的可能，以上解读基于我们目前对遗传性肿瘤相关致病基因的了解认识。

### 2.2.其它重要基因变异解析

基因突变	受检者基因变异解析	基因功能描述 ( 供参考 )
<p>EGFR c.[2236_2250del GAATTAAGAGA AGCA] p.[E746_A750del ELREA] 9.52%</p>	<p>该样本检出 c.[2236_2250delGAATTAAGAGA AGCA]；p.[E746_A750delELREA] 的缺失突 变，此突变可能与疾病的发生发展相关。 该患者检测到 EGFR 基因第 746-750 位氨基 酸缺失突变，该突变在 COSMIC 数据库中记 载 458 次，其中肺癌中检出 452 次。该变异 位点位于 19 号外显子，是 EGFR 19 号外显 子高频缺失突变位点，该变异导致蛋白激酶活 性继续激活，促进下游细胞增殖、分化，可能 与肺癌的发生发展相关。</p>	<p>人表皮生长因子受体，原癌基因 c-erbB1 的表达产物，属于受体酪氨酸激酶家族成 员。EGFR 主要位于细胞膜表面，通过与 配体的结合激活自身酪氨酸磷酸化，自磷 酸化促进下游信号传导途径，包括 MPAK，PI3K 和 JNK 通路等，诱导细胞 增殖，分化等。在许多实体肿瘤中存在 EGFR 的突变或异常表达。临床研究表明 EGFR 突变阳性(18 号外显子突变、19 号外显子缺失、21 号外显子突变)的患者 对 EGFR-TKI 敏感 ( 23344264 )，而野 生型患者基本无效(23883922)；20 号外 显子的突变 ( T790M 为主，插入突变 ) 与 EGFR-TKI 继发性耐药性相关 ( 22263058)。</p>
<p>MTOR c.[2065C&gt;A]</p>	<p>该样本检出 c.[2065C&gt;A]；p.[Q689K]的错义 突变，此突变可能对基因功能有重要影响。</p>	<p>MTOR 为原癌基因，编码一种丝/苏氨酸 蛋白激酶，属于磷脂酰肌醇激酶相关激酶</p>

<p>p.[Q689K] 2.36%</p>	<p>该患者检测到 MTOR 基因第 689 位氨基酸错义突变，该位点在 COSMIC 数据库中暂无记载。MTOR 基因第 689 号密码子位于 HEAT 17 Repeat 区，功能预测其可能为有害突变，可能对基因功能有重要影响。</p>	<p>家族成员。MTOR 蛋白是细胞周期阻滞和 FKBP12-雷帕霉素复合物免疫抑制效果的靶标，调节细胞生长、增殖、运动、存活、蛋白合成和转录。激活后的 MTOR 可调节两条不同的下游通路：核糖体 S6 蛋白激酶(S6K)和真核细胞始动因子 4E 结合蛋白 1(4EBP1)。正常情况下，mTOR 处于失活状态，活化的 AKT 通过抑制结节性硬化复合物 TSC2/TSC1，来激活 mTOR 信号，调节下游基因的转录翻译，调控细胞增殖，分化。MTOR 基因信号异常与许多疾病相关，包括肿瘤、心血管疾病和代谢疾病。研究表明，在多种人类恶性肿瘤中，如结肠直肠癌、胃癌、肺癌、黑色素瘤等，均存在不同比例的 MTOR 基因突变。</p>
<p>PARP3 c.[625T&gt;C] p.[F209L] 3.01%</p>	<p><b>该样本检出 c.[625T&gt;C]；p.[F209L]的错义突变，此突变可能对基因功能有重要影响。</b> 该患者检测到 PARP3 基因第 209 位氨基酸错义突变，该位点在 COSMIC 数据库中暂无记载。PARP3 基因第 209 号密码子 PARP alpha-helical 区，功能预测其可能为有害突变，可能对基因功能有重要影响。</p>	<p>PARP3 基因编码 poly(ADP-ribosyl)转移酶 3，属于 PARP 家族成员，该类酶通过二磷酸腺苷核糖多聚化修饰参与 DNA 修复、凋亡调控和维持基因组稳定的核蛋白。该蛋白在细胞循环中倾向定位于子代中心粒。</p>
<p>PDGFRB c.[1499T&gt;C] p.[V500A] 2.49%</p>	<p><b>该样本检出 c.[1499T&gt;C]；p.[V500A]的错义突变，此突变可能对基因功能有重要影响。</b> 该患者检测到 PDGFRB 基因第 500 位氨基酸错义突变，该位点在 COSMIC 数据库中暂未记载。PDGFRB 基因第 500 号密码子位于 Ig-like C2-type 5 功能区，功能预测为有害突变，可能对基因功能有重要影响。</p>	<p>PDGFR 属于酪氨酸激酶家族，PDGFR 有α和β两个亚型，主要存在于成纤维细胞、平滑肌细胞等，与肿瘤发生密切相关，在多种人肿瘤细胞呈高表达且表达水平与肿瘤恶性程度呈正相关，表明 PDGFR 的高表达对各种肿瘤的生长有促进作用。PDGFRB 突变可导致常染色体显性婴儿肌纤维瘤病。</p>
<p>MS4A1 c.[409G&gt;C] p.[D137H] 3.6%</p>	<p><b>该样本检出 c.[409G&gt;C]；p.[D137H]的错义突变，此突变可能对基因功能有重要影响。</b> 该患者检测到 MS4A1 基因第 137 位氨基酸错义突变，该位点变异在 COSMIC 数据库中暂未记载，MS4A1 基因第 137 号密码子所在区域功能研究不详，功能预测其可能为有害突变，可能对基因功能有影响。</p>	<p>这个基因编码的跨膜 4A 基因家族的一个成员。这个新生的蛋白家族的成员其特征在于，共同的结构特征和相似的内含子/外显子剪接的边界，并显示独特造血细胞和非淋巴组织中的表达模式。该基因编码的 B 淋巴细胞表面分子，它在 B 细胞的发育和分化到成浆细胞的过程中发挥作用。该基因定位于 11q12，这种基因产生</p>

		两个可变剪接转录本，编码相同的蛋白。此蛋白质可能参与 B 细胞活化和增殖的调控，与 MS4A1 相关的疾病包括幼淋巴细胞白血病和免疫缺陷性疾病 ( 20038800 )。
<p><b>ERBB3</b> c.[2786G&gt;A] p.[R929Q] 4.11%</p>	<p><b>该样本检出 c.[2786G&gt;A] ; p.[R929Q]的错义突变，此突变可能对基因功能有重要影响</b></p> <p>该患者检测到 ERBB3 基因第 929 位氨基酸错义突变，该变异在 COSMIC 数据库中暂未记载。ERBB3 基因第 929 号密码子位于蛋白激酶区，功能预测该变异为有害变异，可能对基因功能具有重要影响。</p>	<p>ERBB3 为原癌基因，编码受体酪氨酸激酶中表皮生长因子受体(EGFR)家族成员。这一膜结合蛋白有一个神经调节蛋白结合域，但没有一个激活的激酶区域，因此能够结合配体但不能通过蛋白磷酸化在胞内传送信号。但 ERBB3 能够与其他有激酶活性的 EGFR 家族成员形成异二聚体，异源二聚化导致 ErbR 信号通路的激活，能够诱导细胞增殖或分化。据文献报道，在许多恶性肿瘤中检测到 ERBB3 基因的扩增和/或蛋白过表达，包括前列腺癌、膀胱癌和乳腺癌等。研究显示，在胰腺癌中也存在 ERBB3 高表达，可能与疾病的进展相关 ( 9815939 )。</p>
<p><b>DNMT1</b> c.[4040T&gt;C] p.[L1347P] 3.57%</p>	<p><b>该样本检出 c.[4040T&gt;C] ; p.[L1347P]的错义突变，此突变可能对基因功能有重要影响。</b></p> <p>该患者检测到 DNMT1 基因第 1347 位氨基酸错义突变，该位点在 COSMIC 数据库中暂未记载。DNMT1 基因第 1347 号密码子位于 SAM-dependent MTase C5-type 区，功能预测其可能为有害突变，可能对基因功能有影响。</p>	<p>DNA 甲基化转移酶 1 在甲基化胞嘧啶残基的组织特异性组分的建立以及调控上，起重要作用。DNMT1 可以和甲基化结合蛋白 MBD2、MBD3 和 Mecp2 等形成复合体，通过这种复合体作用于半甲基化 DNA 来维持 DNA 的正常甲基化状态。另外，DNMT1 也可以与组蛋白去乙酰化酶 HDAC2 以及转录抑制因子 DMAP1 在 DNA 的复制叉处形成复合体而抑制基因的转录。因此，DNMT1 在表现遗传信息的传递和基因的表达调控中起了非常重要的作用。甲基化组分的异常与某些人类肿瘤以及发育异常相关。DNMT1 基因在多种肿瘤细胞中表达量相当高，而在正常成人细胞中则低表达。</p>
<p><b>SMARCB1</b> c.[122G&gt;A] p.[G41D] 9.32%</p>	<p><b>该样本检出 c.[122G&gt;A] ; p.[G41D]的错义突变，此突变可能对基因功能有重要影响。</b></p> <p>该患者检测到 SMARCB1 基因第 41 位氨基酸错义突变，该位点在 COSMIC 数据库中暂无记载。SMARCB1 基因第 41 号密码子所在区</p>	<p>SMARCB1 基因是抑癌基因，其编码的蛋白是 SWI/SNF 染色质重塑复合物家族的成员，在细胞增殖、分化和肿瘤形成中发挥重要作用。SWI/SNF 染色质重塑基因非激活突变可能导致其丧失肿瘤抑制功</p>

	域功能研究不详，功能预测可能为有害突变，可能对基因功能有重要影响。	能，频繁在人类肿瘤中发生（23904343）。研究发现，SMARCB1 基因生殖细胞突变可引起横纹肌样瘤，突变率为 15-20%（21108436）。
<p>ATRX c.[4442G&gt;A] p.[R1481Q] 2.87%</p>	<p><b>该样本检出 c.[4442G&gt;A]；p.[R1481Q]的错义突变，此突变可能对基因功能有重要影响。</b></p> <p>该患者检测 ATRX 基因第 1481 位氨基酸错义突变，该变异在 COSMIC 数据库中暂未记载。ATRX 基因第 1481 号密码子所在区域功能研究不详，功能预测该变异为有害变异，可能对基因功能具有重要影响。</p>	<p>ATRX 基因所编码的蛋白包含一个 ATP 酶/解旋酶结构域，属于染色体重塑蛋白 SWI/SNF 家族成员。ATRX 蛋白受到依赖细胞周期的磷酸化作用，能够调控其核矩阵以及染色体联合，参与分裂间期的基因调控以及有丝分裂期的染色体分离。ATRX 基因的突变能够引起 DNA 甲基化组分的多种改变，提供在染色体重塑、DNA 甲基化、以及发育过程中的基因表达情况之间的联系。ATRX 基因的突变与 X 连锁的智力缺陷（XLMR）综合征相关，并且经常伴随有地中海贫血（ATRX）综合征。研究显示 ATRX 突变与神经母细胞瘤相关，并且 ATRX 基因可能参与端粒的替代延长，此外 ATRX/DAXX 基因编码的蛋白可与 DNA 的某些特殊区域包括端粒和其他一些基因组位点相互作用，参与染色质重塑。</p>
<p>TERT c.[889C&gt;A] p.[P297T] 2.84%</p>	<p><b>该样本检出 c.[889C&gt;A]；p.[P297T]的错义突变，此突变为临床意义未明突变。</b></p> <p>该患者检测到 TERT 基因第 297 位氨基酸错义突变，该位点在 COSMIC 数据库中暂未记载。TERT 基因第 297 号密码子所在区域功能研究不详，功能预测该变异为良性可耐受变异，具体临床意义未明。</p>	<p>TERT 所编码的端粒酶是一种核糖核蛋白聚合酶，通过添加端粒重复序列以维持端粒末端。端粒酶的表达在细胞衰老上起重要作用，在正常体细胞中端粒酶活性受到抑制，使得端粒逐步缩短，异常的端粒酶表达会导致癌症的发生。在小鼠中的研究表明，端粒酶同时参与染色体修复。端粒酶活性由多种因素所调控，包括端粒酶复合物相关蛋白，分子伴侣以及多肽修饰因子。此端粒酶能够调控 Wnt 信号，在细胞衰老以及抗凋亡上起重要作用。</p>
<p>NOTCH1 c.[3197C&gt;T] p.[S1066L] 4.76%</p>	<p><b>该样本检出 c.[3197C&gt;T]；p.[S1066L]的错义突变，此突变为临床意义未明突变。</b></p> <p>该患者检测到 NOTCH1 基因第 1066 位氨基酸错义突变，该位点在 COSMIC 数据库中暂未记载。NOTCH1 基因第 1066 号密码子位于 EGF-like 28 区，功能预测为良性可耐受变</p>	<p>NOTCH1 基因编码一种单跨膜受体蛋白，属于 NOTCH 家族成员。当 NOTCH1 胞外片段与其配体（DSL 家族）结合后，经过 ADAM 家族金属蛋白酶和 r-分泌酶的溶蛋白性裂解作用，释放其胞内片段（NICD）NICD 游离到细胞</p>

	<p>异，具体临床意义未明。</p>	<p>核内，结合到特定 DNA 序列上，激活 Notch 经典的 CSL -依赖性信号通路，参与肿瘤的分化、增殖和凋亡过程。在多种癌症中均发现 NOTCH 信号通路的异常激活，异常激活的 NOTCH 信号与多种癌症的发生发展相关。研究发现，NOTCH 信号通路异常在肺癌中常发生，主要表现为：NUMB 表达缺失以及 NOTCH1 基因功能激活突变。在非小细胞肺癌中，激活的 NOTCH 信号通路赋予肺癌细胞增殖的潜能 ( 20007775 )。</p>
<p>STK11 c.[931A&gt;G] p.[K311E] 3.88%</p>	<p><b>该样本检出 c.[931A&gt;G] ; p.[K311E]的错义突变，此突变为临床意义未明突变。</b></p> <p>该患者检测到 STK11 基因第 311 位氨基酸错义突变，该位点在 COSMIC 数据库中暂未记载。STK11 基因第 311 号密码子所在区域功能研究不详，具体临床意义未明。</p>	<p>STK11 为抑癌基因，编码的丝/苏氨酸激酶是丝/苏氨酸激酶家族的成员，调节细胞极性和功能。STK11 基因突变与 Peutz-Jeghers 综合征 (PJS) 相关，Peutz-Jeghers 综合征是一种常染色体显性遗传疾病，主要特征表现为胃肠道息肉，粘膜和皮肤色素沉着，另外 STK11 基因突变还会增加其他肿瘤，如乳腺癌和肺癌的患病风险。迄今已报道，在 41 种散发肿瘤和 7 个肿瘤细胞系中检测到 40 种不同的 STK11 体细胞突变，在肺癌和结直肠癌中尤其常见，STK11 基因的大多数体细胞突变导致蛋白产物截短。其中位于第 279-281 位密码子的 C6 单核苷酸重复区域的热点突变(p.G279fs)占有体细胞突变的 12.5%(6/48)(16110486)。且研究显示在非小细胞肺癌中该基因的失活频繁发生在 19p 染色体上 ( 21532627 )。</p>

**参考文献：**

1. PMID:22285168. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.
2. PMID:21670455. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS)

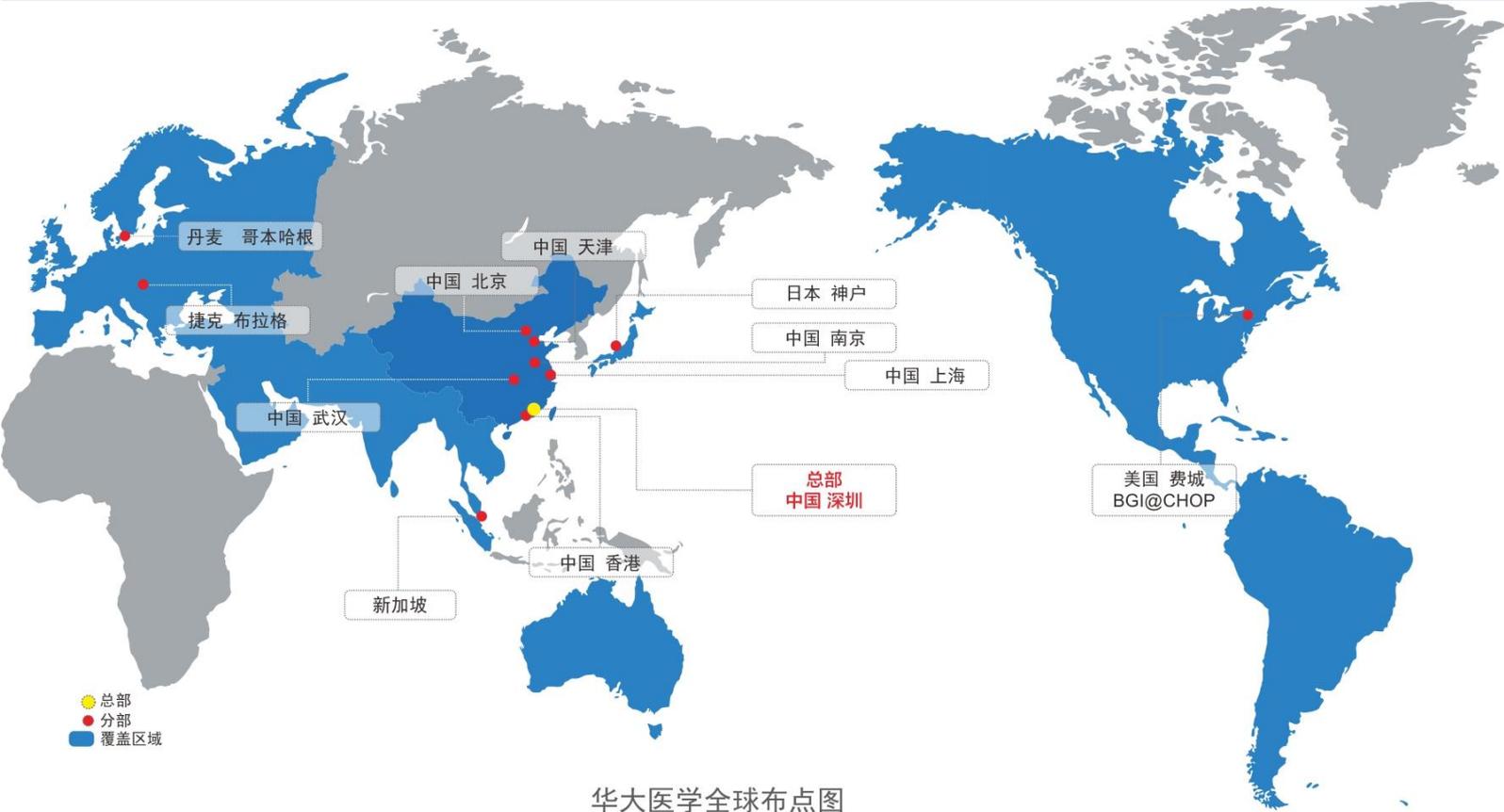
3. PMID:23816960. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations
4. PMID: 23344264. DNA-Mutation Inventory to Refine and Enhance Cancer Treatment (DIRECT): a catalog of clinically relevant cancer mutations to enable genome-directed anticancer therapy
5. PMID: 23883922. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial
6. PMID: 22263058. T790M and acquired resistance of EGFR TKI: a literature review of clinical reports
7. PMID: 20038800 CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses
8. PMID: 9815939 Enhanced erbB-3 expression in human pancreatic cancer correlates with tumor progression
9. PMID: 23904343 Inactivating mutations in SWI/SNF chromatin remodeling genes in human cancer
10. PMID: 21108436 Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors
11. PMID: 20007775 Alterations of the Notch pathway in lung cancer
12. PMID: 16110486 Mutations in the human LKB1/STK11 gene
13. PMID: 21532627 Frequent homozygous deletion of the LKB1/STK11 gene in non-small cell lung cancer

3.Oseq-T基因列表

Gene list for BGI Oseq (n=508)								
<b>A</b>								
ABL1	ABL2	ACVR1B	ACVR2A	AJUBA	AKT1	AKT2	AKT3	ALK
ALOX12B	ANGPT1	ANGPT2	APC	APCDD1	AR	ARAF	ARFRP1	ARHGAP35
ARID1A	ARID1B	ARID2	ARID5B	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA
AURKB	AXIN1	AXIN2	AXL					
<b>B</b>								
B2M	B4GALT3	BACH1	BAK1	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2A1	BCL2L1
BCL2L11	BCL2L2	BCL6	BCOR	BCORL1	BCR	BLM	BMPR1A	BRAF
BRCA1	BRCA2	BRIP1	BTG1	BTK				
<b>C</b>								
C1R	C1S	C1QA	CARD11	CASP8	CBFB	CBL	CBLB	CBR1
CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CD79A	CD79B	CDC25C	CDC42	CDC73
CDH1	CDK12	CDK2	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A
CDKN2B	CDKN2C	CDX2	CEBPA	CFLAR	CHD1	CHD2	CHD4	CHEK1
CHEK2	CHUK	CIC	CRBN	CREBBP	CRIPAK	CRKL	CRLF2	CROT
CSF1R	CTCF	CTLA4	CTNNA1	CTNNB1	CUL4A	CUL4B	CYLD	CYP17A1
<b>D</b>								
DAXX	DDR1	DDR2	DIS3	DNMT1	DNMT3A	DOT1L	DUSP6	
<b>E</b>								
EDNRA	EGFR	EGR3	EIF4A2	ELAC2	ELF3	EML4	EP300	EPCAM
EPHA2	EPHA3	EPHA5	EPHB1	EPHB2	EPHB6	EPPK1	ERBB2	ERBB3
ERBB4	ERCC2	ERCC3	ERG	ESR1	ETV1	ETV6	EWSR1	EXT1
EXT2	EZH2							
<b>F</b>								
FAM123B	FAM46C	FANCA	FANCC	FANCD2	FANCE	FANCF	FANCG	FANCI
FANCL	FANCM	FAT3	FBXW7	FCGR1A	FCGR2A	FCGR2B	FCGR2C	FCGR3A
FCGR3B	FGF10	FGF12	FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6
FGF7	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FH	FLCN	FLT1	FLT3
FLT4	FNTA	FOXA1	FOXA2	FOXL2	FPGS	FUBP1	FYN	
<b>G</b>								
GAB2	GATA1	GATA2	GATA3	GID4	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS
GNRHR	GPR124	GRIN2A	GRM3	GSK3B				
<b>H</b>								
H3F3A	H3F3C	HCK	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC4	HDAC6	HDAC8
HGF	HIF1A	HIST1H1C	HIST1H2BD	HIST1H3B	HNF1A	HRAS	HRH2	HSD17B3
HSD3B2	HSP90AA1	HSPA4						
<b>I</b>								

IDH1	IDH2	IFNAR1	IFNAR2	IGF1	IGF1R	IGF2	IKBKB	IKBKE
IKZF1	IL7R	INHBA	IRF4	IRS2	ITGB2			
<b>J</b>								
JAK1	JAK2	JAK3	JUN					
<b>K</b>								
KAT6A	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KIF1B	KIF5B	KIT
KLF4	KLHL6	KRAS						
<b>L</b>								
LCK	LIMK1	LRRK2	LYN					
<b>M</b>								
MALAT1	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MAPK3	MAPK8
MAPK8IP1	MAX	MC1R	MCL1	MDM2	MDM4	MECOM	MED12	MEF2B
MEN1	MET	MIR142	MITF	MLH1	MLH3	MLL	MLL2	MLL3
MLL4	MPL	MRE11A	MS4A1	MSH2	MSH3	MSH4	MSH5	MSH6
MSR1	MTOR	MUC1	MUTYH	MYC	MYCL1	MYCN	MYD88	
<b>N</b>								
NAV3	NBN	NCOA1	NCOA2	NCOR1	NEK11	NF1	NF2	NFE2L2
NFE2L3	NFKBIA	NKX2-1	NKX3-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	NPM1
NR3C1	NRAS	NSD1	NTRK1	NTRK2	NTRK3	NUP93		
<b>P</b>								
PAK3	PAK7	PALB2	PARP1	PARP2	PARP3	PARP4	PAX5	PBRM1
PCBP1	PCM1	PDGFRA	PDGFRB	PDK1	PHF6	PIGF	PIK3C2A	PIK3C2B
PIK3C2G	PIK3C3	PIK3CA	PIK3CB	PIK3CG	PIK3R1	PIK3R2	PLK1	PML
PMS1	PMS2	PNRC1	POLQ	PPP2R1A	PRDM1	PRKAA1	PRKAR1A	PRKCA
PRKCB	PRKCG	PRKDC	PRSS8	PSMB1	PSMB2	PSMB5	PTCH1	PTCH2
PTEN	PTP4A3	PTPN11	PTPRD					
<b>R</b>								
RAC1	RAC2	RAD21	RAD50	RAD51	RAD51B	RAD51C	RAD51D	RAD52
RAD54L	RAF1	RARA	RARB	RARG	RB1	REL	RET	RHEB
RICTOR	RNASEL	RNF43	ROBO1	ROBO2	ROS1	RPA1	RPL22	RPL5
RPS14	RPS6KB1	RPTOR	RUNX1	RUNX1T1	RXRA	RXRB	RXRG	
<b>S</b>								
SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD	SEMA3A	SEMA3E	SETBP1	SETD2	SF1
SF3B1	SH2B3	SIN3A	SLAMF7	SLC4A1	SLIT2	SMAD2	SMAD3	SMAD4
SMARCA1	SMARCA4	SMARCB1	SMARCD1	SMC1A	SMC3	SMO	SOCS1	SOX10
SOX17	SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SPRY4	SRC	SRD5A2	SRSF2
SSTR2	STAG2	STAT4	STAT5B	STK11	SUFU	SUZ12	SYK	
<b>T</b>								
TAF1	TBL1XR1	TBX3	TEK	TERT	TET2	TFG	TGFBR2	TIPARP
TLR4	TMEM127	TNFAIP3	TNFRSF14	TNFRSF8	TNFSF11	TNFSF13B	TOP1	TOP2A

TOP2B	TP53	TRAF7	TSC1	TSC2	TSHR	TSHZ2	TSHZ3	TUBA1A
TUBB	TUBD1	TUBE1	TUBG1	TYR				
<b>U</b>								
U2AF1	USP9X							
<b>V</b>								
VEGFA	VEGFB	VEZF1	VHL					
<b>W</b>								
WHSC1L1	WISP3	WT1	WWP1					
<b>X</b>								
<i>XIAP</i>	<i>XPA</i>	<i>XPC</i>	<i>XPO1</i>	<i>XRCC3</i>				
<b>Y</b>								
YES1								
<b>Z</b>								
ZNF217	ZNF703	ZRSR2						



华大医学全球布点图

华大医学长期致力于肿瘤分子诊断领域的研发工作，力争在肿瘤早期诊断、治疗方案制定、预后效果评估和复发检测等领域为医疗机构、患者和药物研发企业提供全方位的服务，真正做到对肿瘤“定基线，定性，定量，定时，定位，定策”。

### Oseq™-T 肿瘤个性化诊疗基因检测简介

肿瘤个性化诊疗基因检测（Oseq™-T）是国内首个发布的通过全面检测肿瘤相关的基因，分析基因变异与药物之间的关系基因检测服务。它可根据患者基因的个体差异性，协助医生和患者选择合适药物、寻找新的治疗方案，延长患者生存时间、提高生存质量。

#### 检测优势：

**全面：**一次性检测 508 个基因、解读 88 种抗肿瘤药物，并提供推荐药物的相关信息

**准确：**灵敏度和特异性均在 99% 以上，100% 找到与肿瘤相关的特异性突变，67% 患者找到有效靶向药物。