



# 中华人民共和国国家标准

GB/T XXXXX—XXXX

## 体外诊断医疗器械 多重核酸分子检测 第3部分：解读和报告

In vitro diagnostic medical devices — Multiplex molecular testing for nucleic acids  
Part 3: Interpretation and reports

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

草案版次选择

(本草案完成时间：)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX – XX – XX 发布

XXXX – XX – XX 实施

国家市场监督管理总局  
国家标准化管理委员会 发布

# 体外诊断医疗器械 多重核酸分子检测

## 第3部分：解读和报告

### 1 范围

本文件提供了多重分子检测的解读和报告的通用要求，多重分子检测是指可同时识别两个或更多核酸靶序列的检测手段。本文件适用于所有的多重分子检测方法，用于体外诊断（IVD）医疗器械和实验室自建检测（LDTs）的检验，并提供核酸靶序列定性和定量检测方面的信息。

本文件目的是指导多重分子试验中检测或定量人体临床标本中的人类和微生物病原体核酸靶序列。

本文件适用于医学实验室中的各种分子体外诊断检测。同时还供实验室用户、体外诊断开发者和制造商、生物样本库、研究机构、开展生物医学研究的商业组织，以及监管机构使用。本文件不适用于宏基因组大规模平行测序（MPS），但适用于包括16S测序在内的多重分子方法。

### 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

ISO 15189 医学实验室 质量和能力的要求 第1部分：通用要求

ISO 21474-1 体外诊断医疗器械 多重核酸分子检测 第1部分：核酸质量评价术语和通用要求

### 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

ISO 21474-1和下列术语和定义适用于本文件。

ISO和IEC维护的用于标准化的术语数据库，地址如下：

——ISO 在线浏览平台 <http://www.iso.org/obp>；

——IEC 电子百科 <http://electropedia.org>

#### 3.1 process step 流程步骤

主要独立完成流程的一部分，由一个或多个单元组成

[来源：ISO 10209：2022,3.1.65]

### 4 总则

多重分子检测是指同时检测多个核酸序列的体外诊断医疗器械，例如多重PCR、DNA微阵列和大规模平行测序等。

多变量分子检测同时对多个变量数值用一个解释性函数，给出单一的患者特定的结果，包括“分类”、“评分”和/或“指数”在内的信息生成针对单个病人的结果。这些结果通常基于多重分子检测平台，例如 miRNA 检测[5]。更多信息见目录 B（Annex B）。

越来越多的临床和商业实验室在开展多重分子检测并签发相应的临床报告，为患者护理提供信息。然而，由于不同实验室使用不同的方法（例如，多重 PCR、DNA 微阵列和基于MPS的方法）、不同的检测盘panel（例如，商业盘 panel 或实验自建检测盘panel）、不同的靶标富集策略（例如，靶向捕获或多重 PCR）、以及不同的测序平台、改进方案、生物信息学分析流程以及数据库（例如，公共数据库或自建数据库），导致每份报告中得到的检测变异和相关信息可能（can）不同。

实验室应（shall）基于准确的检测结果，进行循证的解读，出具准确而全面的报告，确保为患者提供最佳诊疗策略。

注：更多MPS信息见ISO 20397-2。

## 5 结果解读

### 5.1 总则

解读方法应（shall）符合目的并宜（should）得到相关确认研究的支持。

实验室应（shall）有结果解读和报告的文件化流程，包括算法、软件和数据库。解读的流程应（shall）包括将认知偏倚风险最小化的措施。

解读过程中质量管理的实施情况见ISO/IEC/IEEE 90003，该指南为计算机软件以及相关支持服务的采购、供应、开发、运营和维护过程中ISO 9001的应用提供指导。

多重分子检测的结果，例如检测到的变异和多变量组合值，宜（should）由经过适当培训的分子诊断专业人员对仔细分析，对包括组织学和临床发现在内的完整病例进行解读。

报告前应（shall）进行循证的分类，例如“分类”、“评分”和/或“指数”。基因组学是一个快速发展的领域;因此，应持续反复地评估治疗、诊断或预后中任何变异的临床意义。

### 5.2 结果解读方法

分析测试结果的方法可能（can）会有所不同，取决于测试的预期用途以及测试结果的本质是定性的还是定量的。

多重分子检测，例如 DNA 微阵列，和基于 MPS 的方法包括湿实验分析和生物信息学流程。生物信息学流程宜（should）考虑基因组数据库、参考序列数据库、变异鉴定注释、分类和管理的考虑。

多重分子检测的结果解读过程中，实验室宜（should）考虑目标疾病或所检疾病的患病率对每个检测靶标的阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）的影响。

多变量assay的分析将两个或多个生物标志物的结果（包含或不包含患者人口统计学和临床信息）整合为一个算法形成分类器，根据结果将患者分层至不同组别进行后续的临床跟进。算法可能（can）是简单的线性回归模型，也可能是根据需要而做的更复杂的非线性模型。

如果试剂盒适用临界值，宜（should）使用临界值确定临床敏感性和临床特异性。

当多变量assay（例如，miRNA分析）生成多个分析物，而单个分析物没有诊断价值时，宜（should）使用风险评分，而非单个分析物数值描述结果，多变量分子检测（例如，miRNA分析）算法整合分析物的表达水平并将其标化为单个数值，将个体分为阳性结果组、阴性结果组、部分情况下为中间结果组。这种需要输入单个分析物的表达水平或浓度的算法，宜（should）对算法的有效性进行监测[2]，[5]。更多信息见附件 B。

由于人工判读容易遗漏多重分子检测产生的关键信息，因此实验室宜（should）制定自动化的解读流程，并对信息数据库进行及时更新。

### 5.3 生物信息学分析的文件化

实验室应（shall）使用文件化的生物信息学标准作程序（SOP）对结果进行分析、解读和报告。工作台或工作区域应（shall）提供完整的程序手册。

实验室应（shall）记录结果分析、解读和报告使用的所有算法、软件和数据库。

应（shall）记录整个生物信息学流程中各部分的版本信息，针对每个患者的结果应可追溯。

对于每个部分，实验室可能（can）使用基线、默认安装参数，也可能（can）在部署单个生物信息学工具或运行特定算法时使用其他参数而形成的自定义流程。宜（should）在不影响检测性能，并且可（may）进行额外的验证和确认步骤的情况下，采用这些自定义流程。

实验室应（shall）记录与指定配置不同的所有自定义流程，例如参数、临界值和数值。

在描述生物信息学过程时，实验室宜（should）记录整个生物信息学流程的数据分析，包括每个步骤的输入和输出文件。实验室宜（should）针对每个步骤制定并记录可接受的质量控制参数，以保证特定的性能特征。

实验室宜（should）根据情况制定并记录变异检出标准和检出参数，包括读长覆盖深度、变异质量分数和等位基因读长百分比的阈值。

与本文件配套的文档，即ISO 21474-3，宜（should）通过合适的文件进行记录。

实验室还宜（should）记录从大量数据中挑选有因果关系的变异清单和/或候选变异清单的生物信息学流程。例如，遗传病检测时实验室宜（should）记录鉴别隐性（潜伏性或隐性）、显性（显性或显性）和新变异的方法。

适用时生物信息学分析通过序列与参考序列进行比对，应（shall）标明参考序列版本和组装信息。更多信息见ISO 20397-2。

应（shall）根据各组织标准（例如，人类基因组变异协会（The Human Genome Variation Society, HGVS）、人类细胞遗传学国际命名体系（the International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN）和国际微生物学会联合会（the International Union of Microbiological Societies）[1]的国际命名规则对变异进行命名，允许明确对应至标准化的参考序列编号。

随着多重检测assay中靶标数目的增加，某些序列的假阴性（FN）结果可能（can）变得愈发棘手。特别是宜（should）评估核酸样品中最低丰度的靶标。

随着多重检测靶标数目的增加，假阳性（FP）结果可能（can）变得愈发棘手。例如，微阵列的固有局限性是探针与基因组内相似序列的交叉杂交。核酸扩增过程中也可能（can）发生序列错误，导致检出碱基错误。收集和处理临床标本过程中的污染也有假阳性结果的风险。因此，宜（should）使用适当的方法，例如，使用定量测定的临界值，对这些影响进行评估，

#### 5.4 生物信息学分析的监测

对于生成数据进行生物信息学分析时，实验室应（shall）监测参数的确认性能，包括每个步骤的稳健性、准确性和可重复性。

#### 5.5 基因组数据库

基因组数据库为变异的准确注释和排序提供所需信息。在使用公共数据库时，实验室宜（should）谨慎使用以下步骤：

- a) 了解数据库的内容和数据处理的方式。实验室宜（should）对数据库说明文档或已发表相关文献进行审查，以确定数据库的来源、类型和用途。
- b) 对每个数据库的局限性要特别留意，以避免对注释结果的过度解读。
- c) 确认参考序列的版本、组装信息和 mRNA 转录本，以确保合适的 HGVS 注释或 ISCN。
- d) 尽可能使用基因组坐标，而非 HGVS 命名或 ISCN，以明确使用的基因组数据库。
- e) 根据来源、出版物或其他数据库、特定条目（单个或多个）的数量、研究的深度、对照的使用、变异体细胞来源的确认，功能和潜在药物反应研究，对提供的基因组数据质量进行评估。
- f) 提供病理诊断时要对数据质量进行验证（例如，部位、诊断和亚型）。

注1：公共基因组数据库包括：基因组浏览器（University of California at Santa Cruz (UCSC) Genome Browser, ENSEMBL, DECIPHER, 基因组变异数据库 (Database of Genomic Variants, DGV), 人类在线孟德尔遗传 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), Genome Aggregation Database (gnomAD), 人类基因突变数据库 (The Human Gene Mutation Database, HGMD), ClinVar, 癌症体细胞突变目录 (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, COSMIC) 等。基因型和表型数据库可在国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 和基因组流行病学中心 (the Center for Genomic Epidemiology) 获得2)。

注2：病原体基因组数据的公共基因组学资源包括：GenBank、EzBiocloud、KmerFinder、leBIBI、Type Strains Genome (gcType) Database、pubMLST、Mycobank 等3)

注3: Nextstrain 是旨在利用病原体基因组数据挖掘其科学和公共卫生潜力的开源项目。

## 5.6 参考序列数据库

参考序列数据库提供了人类和病原体相关的基因组组装版本及相关信息,例如基因组坐标,明确的序列变异。

对基因组测序数据进行16S 特征或基因组组装中的短串联DNA(例如 k-mer 鉴定)进行分析能(can)鉴定病原体种属。

特别注意的是,miRNA每个序列都有各自的名称,由于核酸数据库(例如,miRbase)在持续更新,miRNA名称和序列并不总是匹配,在使用已注册的名称时宜(should)标明数据库名称和引用编号。

## 5.7 变异鉴定和注释

变异鉴定是人类和病原体基因组中变异解读的关键起点。已有多个变异检测软件工具对特定类型变异进行分析,例如,单核苷酸变异(single nucleotide variant, SNV)、插入缺失indels、结构变异和拷贝数变异(copy number variations, CNV)。实验室应(shall)了解这些变异检测工具的局限性。实验室宜(should)对生物信息学流程进行验证和确认,包括商业生物信息学软件,以确保结果质量。

变异注释的挑战之一是将基因组坐标转换(即染色体和位置)为相应的cDNA/氨基酸信息(分别为 c. 和 p. 描述)进而进行解读。

结果解读中对变异的评估宜(should)包含所检变异的特定指标,这些指标对体细胞变异的解读尤为重要,因为要在没有对应正常细胞的情况下对肿瘤克隆多样性进行评估。

对可能为血液系统恶性肿瘤的病例进行评估时宜(should)格外小心,因为白血病和骨髓增生异常综合征中许多常见的突变基因也可能(can)为健康个体血液中的体细胞突变(即克隆造血),因此可能(can)被错误地注释为多态性。

注1: 在多重分子检测中,所检变异的某些指标可能(can)对变异解读至关重要,例如支持读数(覆盖深度)和变异等位基因频率(variant allele frequency, VAF)。

注2: 在染色体微阵列分析中,核型分析、性别和其他遗传信息可能(can)对变异解读非常重要。

## 5.8 变异分类

应(shall)以循证方式对所检变异进行分类,变异包括 SNV、插入缺失indels、基因组重排产生的融合基因和 CNVs。生殖细胞系序列变异的解读宜(should)侧重特定疾病或存在疾病因果关系的变异的致病性。另一方面,体细胞变异的解读宜(should)侧重变异对临床护理的影响。如果某变异预测敏感性、耐药性、毒性、预后或对特定治疗的反应,或者其有无改变临床决策,那么该变异则可能(can)视为影响临床护理的生物标志物。

对变异进行分类时，实验室应（shall）考虑整个工作流程中多重分子检测的特定要求，以保证序列准确性，例如，与单个变异检测相比，样品的质量和数量更严格，质控品更多，性能评估/数据分析算法更复杂。更多信息见 ISO 21474-1 和 ISO 21474-2。

这些基因的作用，可能（can）是已批准或在研药物靶点作为临床试验入组标准，影响疾病预后，辅助疾病诊断（例如 癌症）或早期发现疾病所需的监测。

因此，临床影响宜（should）包括治疗、预后、诊断和预防措施。宜（should）基于当前证据对某变异的临床影响进行评估。根据变异在临床决策中的重要性，用于变异分类的证据权重可能（can）不同。（更多信息参阅附件 A）。

确定疾病相关变异的致病性或临床影响仍然是一项艰巨的任务。基因组改变可能（can）具有一系列临床用途，包括诊断、预后、治疗选择和治疗监测。同行评审文献、临床实践指南和大规模突变数据库仍然是有效评估特定变异临床意义所需证据的主要来源。分子专业人员宜（should）根据这些来源获得的证据进行评估。

临床微生物学实验室要提供可指导临床的结果，过程包括注释、基因组可视化和比较、SNP/变异calling和系统发育分析。临床应用包括抗菌耐药性检测、毒力决定因素和多位点序列分型。

注1：分子病理学协会（the Association for Molecular Pathology, AMP）、美国临床肿瘤学会（ASCO）和美国病理学家学会（CAP）联合建议推荐体细胞突变的解读和潜在靶向药物和试验的建议。[10] 5)

注2：ClinGen (Clinical Genome Resource) 的基因管理过程旨在基于公开可获得的证据，帮助评估基因-疾病的相关性程度。[11] 6)

注3：美国国家生物技术信息中心 (The National Center for Biotechnology Information, NCBI) 已经建立了模板捕获微生物抗菌素敏感性表型信息，并提交至BioSample数据库。[13]

## 6 检测结果报告

### 6.1 总则

检测结果报告是多重分子检测的重要组成部分，宜（should）包括送检医生和患者需要了解的全部信息，知道确切的检测内容、得到的检测结果以及任何其他检验前、检验中、或检验后可能（can）影响临床结果解读的因素。检测无法发现的内容（即相关的阴性或次优信号）可能（can）与检测发现的内容同样重要，甚至更重要。

报告检测结果时，实验室应（shall）考虑整个工作流程中多重分子检测的所有特定要求，例如，与单重诊断检测相比，样品的质量和数量更严格，质控品更多，性能评估/数据分析算法更复杂，结果解读更复杂。

数据展示不完整或不清楚可能（can）导致临床错误和患者管理错误。全面的临床报告是制定最佳治疗策略的基础，如果临床报告未对基因型进行适当的临床解读，展示的医疗信息不足，临床医生可能（can）很难解码这些数据并采取相应措施。因此，报告宜（should）详细记录如何对疾病相关变异进行

基于循证的分类。医疗相关信息容易频繁变化，是解读临床报告的临床医生的职权范围。如果报告包含医疗治疗参考文献，这些文献宜（should）准确展示。

书面报告宜（should）包括结果和对决策有直接影响的具体参数，例如样品质量（例如，DNA输入量、QC 指标）、方法学和试剂性能要素，例如，微阵列平台的检出限LODP（LOD）。

检测方法的特性 [例如，灵敏度、特异性、LODP（LOD）和测序覆盖的最小深度] 以及DNA输入量，这些是确定假阴性（FN）或失败结果的基础。

报告宜（should）使用国际公认的术语和标准名称，例如使用标准方法描述核苷酸序列。见5.3 和5.5。

人类基因组的其他信息，例如 mRNA 转录本的登录号和版本（例如 NM\_004333.4(BRAF):c.1799T>A(p.Val600Glu)和恶性黑色素瘤）和外显子边界定义，对生成正确的HGVS变异名称至关重要。

报告宜（should）清楚描述检测方法和局限性。临床建议宜（should）简明扼要，并与组织学和临床发现相关（如适用）。

报告宜（should）静态的，宜（should）清楚显示签发日期，医学知识更新时无需自动召回和/或重新签发。随着医学知识的迅速更新，实验室宜（should）考虑被要求重新解读已签发检测结果的可能性。宜（should）考虑制定收到特别要求时更新报告的流程。实验室宜（should）考虑增加相应内容，说明所签发的报告反映截止报告日期的知识和政策，如无具体要求不会自动更新报告。

## 6.2 报告要素

经过深入分析后，展示准确的患者信息和样本信息，对检测结果进行清晰的表述和全面的临床解读至关重要。

评估准则包括五个主要部分：患者信息、样本信息、检测解读和方法学细节，以及对检测准确性、报告完整性和信息充分性的评估。

根据对应的各个检测盘的项目、LODP（LOD）和预期结果对所检变异进行评估。评分过程中不宜（should not）考虑特定检测范围之外的变异。报告中有与预期结果不符合的基因型，即假阴性结果和假阳性结果宜（should）被视为严重错误，因为会对临床管理产生影响。此外，如果报告中给出的基因型低于声称的LODP（LOD）（无需额外验证或解读），也宜（should）被视为错误，因为进行诊断突变分析的实验室宜（should）对所选靶标（例如 ctDNA）的临床相关变异进行检测。

除了所检变异外，报告还宜（should）包括其他几个要素，这些要素可能（can）与更全面的分析相关，或者后续从该患者获得其他结果后与其进行结果比较相关，例如基因组坐标、参考基因组版本、转录本/病原体参考序列（例如 PRJNA183844）<sup>7</sup>），前提是这些信息不会影响患者和临床提供者当下对检测报告中相关的基本要素的解读。有鉴于此，可能（can）建议通过表格形式将此部分信息放在这部分结尾或作为扩展描述，与主要结果分开，放在另一部分。报告宜（should）对VAF和覆盖率进行评

估并进行显示。报告宜（should）包括所用试剂测序覆盖度的临界值。所有基因和/或热点位点，如果不符合测序覆盖度的最低要求，宜（should）在报告中声明为失败。

报告不宜（should）仅限于阳性发现。宜（should）以疾病特异性方式报告相关阴性结果。相关阴性结果宜（should）包括在I级推荐药物/疾病组合（例如，导致肺癌患者明确缺乏EGFR的突变或导致黑色素瘤患者明确缺乏BRAF的突变）。对于可疑病原体（例如，食源性肠炎患者的肠道沙门氏菌），如果存在不确定性，应（shall）在报告中通报，包括序列质量、样品充分性、肿瘤含量和生物医学知识等问题。

### 6.3 检测报告内容

检测报告应（shall）包括解读检测结果所需的必要信息（检测报告宜（should）向用户提供足够信息包括具有临床意义的医学解释）。

解读人类基因组序列分析结果所需的信息包括受试者的临床数据、地理种族血统、临床敏感性和标本的特异性。

检测报告应（shall）清晰表述，以便用户能够了解检测结果的临床有用性和局限性。如果获取样本的数量和质量可能（can）影响结果，应（shall）在报告中说明。

基因检测报告中宜（should）包括如下信息：

- a) 需要由合格的遗传咨询专业人员进行遗传咨询
- b) 对家庭成员的潜在影响
- c) 额外检测相关的必要信息

报告的主要主题是基因检测，在某些情况下也可能是病原体核酸检测和体细胞基因改变的分子检测。

结果解读相关的所有信息都宜（should）放在最终报告中，包括检测何时转包（转至另一个或其他实验室）。

实验室应（shall）根据检测的预期用途，确定具有高临床可报告性指数的生物体的信息准则。病原体宜（should）与其近邻区分开来。抗菌素耐药性基因、表型、敏感性数据和毒力因子可能（can）作为现有数据库的子集。

更多检测报告内容相关信息参阅 ISO 15189。更多信息参阅附录 A、B 和 C。

### 6.4 所检变异的报告

对检测到的基因改变进行可解释的描述，以便为临床病理管理决策提供信息。根据AMP和CAP联合共识的推荐的（更多信息参阅附件A），这对证据等级强或具有潜在临床意义的突变（例如 tiers I 和 II）至关重要。对于不明原因临床意义的变异（例如 tiers III 级）要仔细分析，应（shall）在报告中保持最关键的信息，并保持报告的简洁、清晰、重点突出。报告comment可（may）包括变异对特定疾病类型的功能、预后或预测的意义、对生物路径的影响以及相关疾病的患病率。

报告宜 (should) 尽可能提供建议并引用文献基于证据进行解读。但是报告中的建议部分宜 (should) 简洁描述并谨慎措辞, 因为除了基因改变, 还需要结合许多医学信息制定治疗和其他患者管理方案, 而这些信息无法全部提供至签发报告的分子专业人员。提供合适的治疗方案, 除了检测报告中的诊断结果和检测发现的核酸序列的基因型或表达水平, 还要考虑许多因素。通常签发报告的分子专业人员对这些因素 (伴有其他症状如葡萄糖不耐受、自身免疫性疾病或心力衰竭) 并不了解, 在推荐特定治疗方案时容易忽略, 将会引起患者和医疗团队之间的困惑、冲突以及焦虑。多重分子实验室报告中的治疗建议部分宜 (should) 基于循证, 与患者疾病诊断相关, 并宜 (should) 结合实验室获得的数据提供一般治疗建议 (即诊断和基因型), 但要明确, 为患者制定治疗计划时要同时考虑其他因素。建议部分不宜 (should not) 包含特定临床试验, 但包含相关试验的可获得性或引用已发表的试验结果的一般性陈述是可以接受的。

## 6.5 二级发现的报告

在进行靶向测序和全基因组测序时, 可能 (can) 出现与表型无关的具有临床意义的遗传发现。实验室宜 (should) 考虑存在具有临床意义的二级发现的可能性, 宜 (should) 制定相关政策, 明确有二级发现时是否进行报告, 例如外显子组[14]。

实验室可能 (can) 制定各自关于二级发现的报告的政策。如果实验室的政策是对二级发现不进行报告或只对与特定疾病状态相关的变异子集进行一定程度的报告, 宜 (should) 在实验室报告中明确说明。检测报告宜 (should) 明确可应要求提供二级发现相关报告的政策。

对与特定疾病 (使用靶向测序或靶向生物信息学分析) 状态的诊断相关的一组基因进行限制性序列分析, 可能 (can) 限制但不能消除潜在的二级发现。可能 (can) 包括常染色体显性 (显性) 遗传疾病相关的变异、隐性 (潜伏) 遗传疾病的携带状态、成人期发病的显性 (显性) 疾病 (包括癌症和神经退行性疾病) 的易感性, 以及被称为药物遗传学标志物的药物反应等位基因。

美国医学遗传学学会 (The American College of Medical Genetics, ACMG) 推荐报告医学上可指导临床的二级发现并附基因清单, 如果发现列表中的已知突变, 建议进行报告。实验室可能 (can) 选择遵循 ACMG 的建议, 但不一定只报告这些基因的二级发现。

在决定是否向患者透露某些遗传信息时, 还宜 (should) 从伦理角度考虑。

披露偶然发现相关的风险水平取决于疾病的严重程度、可指导临床的程度和其他风险-获益指标。与提示癌症发生风险或可能 (can) /不可能 (can not) 医治的孟德尔疾病的遗传信息相比, 常见疾病风险相关的等位基因, 如II型糖尿病或心血管疾病剂量效应较小 (相对风险较低), 或药物遗传学风险信息, 结果的严重程度可能 (can) 不同。在将这些结果返回给患者之前, 应 (shall) 将这些因素全部考虑进去。

如果多重分子检测盘中某些基因的生殖细胞系变异未进行报告, 初始报告宜 (should) 详细说明该情况。如果患者或临床医生要求对生殖细胞系发现进行额外分析, 经病人知情同意后, 后续可能 (can) 对生殖细胞系测序数据重新分析和报告。可能 (can) 需要生殖细胞系检测配套的知情同意及相关文件没有相应的生殖细胞系样品时, 多重分子分析不区分生殖细胞系和体细胞变异, 测序结果可能 (can) 同时包含两种。该情况下可能 (can) 进行结果报告并声明该多重分子检测无法明确区分生殖细胞系和体细胞变异。某些情况下也可能 (can) 怀疑是生殖细胞系变异 (例如, VAF在40% - 60%之间)。然而, 该解读宜 (should) 非常谨慎并与肿瘤细胞性相关。如果怀疑是生殖细胞系变异, 可能 (can) 建议对患者生殖细胞系样本 (例如, 实体瘤患者血液) 进行检测。报告宜 (should) 声明如何区分体细胞系和生殖细胞系改变, 并根据情况说明残余不确定性。

如果要求对癌症易感基因进行生殖细胞系检测，生殖细胞系变异的报告宜（should）遵循已建立的指南，例如ACMG/AMP指南，宜（should）提供遗传咨询并转诊至临床医学遗传学家。实验室宜（should）制定相关政策，如何报告不明原因临床意义的变异，如何披露二级发现，包括在何种情况下对此类结果进行/不进行报告 [10],[14]。

二级发现报告的描述宜（should）参考“关于基因组医学中关于综合肿瘤基因盘检测和种系全基因组/全外显子组分析的信息传递过程的建议”。

## 6.6 报告方法

检测报告宜（should）以易于理解的方式进行描述，即便是非医疗保健专业人员也能够理解。报告宜（should）应准确、简洁、全面并宜（should）包含所有必要信息，以便负责专家能够（can）做出合适的决策。

大的基因检测盘（例如 DNA微阵列和 MPS）有时需要传达大量信息，包括检测设计相关的技术要素，其中一些并不是所有患者和临床提供者直接适用。检测报告中的一级发现宜（should）简短、简单、切中主题，辅助或参考信息不宜（should not）分散理解报告中一级发现的注意力。所有临床关键信息都宜（should）放在报告开头并醒目显示，便于临床医生更容易看到和理解。为使报告整体更清晰并能可能（can）整合至病历系统中，宜（should）包括图形、图表和表格。报告底部宜（should）给出方法学详细信息并宜（should）包括所用方法的描述、检测性能指标 [特别是 LODP（LOD）、测序覆盖的最小深度和嵌合体的最低检测灵敏度]以及检测运行的关键质量指标。报告宜（should）包括实际检测内容的详细信息。除非该检测对每个基因的整个基因都进行了测序，或者该检测对检测到的所有基因列表中的已报告致病性突变进行报告，否则报告中仅列出基因名称是不足够的。宜（should）在最终报告中罗列检测包含的特定基因位点、外显子或热点。随着基因盘的增加，在报告中包含所有这些相关信息可能（can）变得繁琐。实验室可能（can）在所有用户都可以使用的网站上发布其他信息。但是更倾向于单独的报告。

实验室应（shall）建立发布检测结果的文件化流程，包括根据 ISO 15189规定谁可（may）发布结果以及向谁发布结果的详细信息。

更多信息和报告指南见附件 A、B 和 C。

附 录 A  
(资料性)  
癌症的多重分子检测

根据分子病理学协会、美国临床肿瘤学会和美国病理学家学会联合共识，建议对癌症的序列变异进行解读和报告 [10]。

临床和实验证据建议分为四个等级。

根据共识[10]，体细胞变异的报告宜（should）根据其临床影响进行分类预测。例如，tier I 变异具有很强的临床意义（证据等级A 和 证据等级B），tier II 变异具有潜在的临床意义（证据等级C或证据等级D），tier III变异临床意义未明，tier IV 变异为良性或可能良性。潜在的靶向药物或试验宜（should）引用参考文献并对其分类进行说明（A 级至 D 级）。

为减少样品的负面影响并确保检测的准确性，标本类型和样品质量也包括在内。检测方法概述和局限性的声明在确定假阴性结果、假阳性结果、检测失败的原因方面起着至关重要的作用。

- a) 证据等级 A 类生物标志物是对美国食品和药品管理局（FDA）批准的针对特定肿瘤的治疗的反应或耐药性进行预测，或已作为特定类型肿瘤的治疗、诊断和/或预后生物标志物包含在专业指南中。
- b) 证据等级 B 类生物标志物是对已经达成专家共识并经 well-powered 研究的治疗的反应或耐药性进行预测，或者 well-powered 已经显示对某些疾病具有诊断或/和预后意义。
- c) 证据等级 C 类生物标志物是对 FDA 批准的治疗或专业协会针对不同肿瘤类型的治疗的反应或耐药性进行预测（即药物的超说明书使用），作为临床试验的纳入标准，或基于多项小型研究结果显示具有诊断或/和预后意义。
- d) 证据等级 D 类生物标志物是临床前研究显示有治疗效果，或小型研究结果/尚无专家共识的多个病例报告显示，联合其他生物标志物，可辅助疾病诊断和/或预后本身。

附 录 B  
(资料性)  
多变量分子检测

多变量分子检测报告是从实验室到转诊医生的关于患者检测结果和解读的具体正式医疗文件。它包括对方法、测试靶标（例如 miRNA）和分析解读的适当总结 [5]。在适当的情况下，报告中包括关于结果对患者影响的临床解读或结论。此外，必要时宜（shall）考虑国家行政因素。

该报告提供了有关分析中使用的测定方法的临床意义的信息。这包括有关检测目的和临床用途的简要信息。在适当的情况下，提供检测的灵敏度和特异性。有关检测（测试方法）信息，说明了靶标列表（例如分析的 miRNA）。标准命名法用于指定靶标，例如 miRNA。如果使用市售试剂盒，则应在报告中明确说明，包括试剂盒的参考和版本。在适用的情况下，应将检测局限性纳入报告。其他信息可以在报告脚注中。

结果宜（should）以简短明确的形式提供。当术语“阳性”和“阴性”可能（can）模棱两可时，不宜（should not）使用它们。对于单一分析物的定量分析或作为风险评分计算，应（shall）同时提供数值和参考范围。

检测报告宜（should）清晰解读结果和临床意义。可能（can）提示其他测试以提高解读的准确性或范围。引用适当的参考资料来解读结果可能（can）很有用。如果已使用相同的样本进行了更多测试，则可以（may）整合各个结果以进行解读。

任何已知的检测相关的局限性应（shall）清楚描述，以供预期接受者了解。

附录 C  
(资料性)  
染色体微阵列分析测试报告

所有报告都宜 (should) 包含方法学的简要说明, 包括平台信息和报告准则。宜 (should) 根据需要包含免责声明 [15]。

示例: 检测局限性。

当前微阵列分析技术只能检测基因组区域的扩增和确失。因此, 正常的微阵列结果可能 (can) 包括平台未覆盖的 SNV 或 indels、低于平台分辨率的扩增和确失、平衡重排或表观遗传学事件。当微阵列分析结果正常时, 对某些综合征或疾病进行额外检测可能 (can) 是适当的。