

受理号：CSZ2400118

# 体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合检测试剂盒  
(可逆末端终止测序法)

产品管理类别：第三类

申请人名称：南京世和医疗器械有限公司

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

## 目 录

基本信息.....	3
一、 申请人名称.....	3
二、 申请人住所.....	3
三、 生产地址.....	3
技术审评概述.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究概述.....	6
三、 临床评价概述.....	10
四、 产品受益风险判定.....	12
综合评价意见.....	14

## 基本信息

### 一、申请人名称

南京世和医疗器械有限公司

### 二、申请人住所

南京市江北新区华康路 128 号 A 座 6 层

### 三、生产地址

南京市浦口区华康路 128 号一期 A 栋 6 层、B 栋 B245-B261

室

# 技术审评概述

## 一、产品概述

### (一) 产品主要组成成分

主要组成成分如下：

组分编号	组分名称	主要组成成分
B1	PCA 修复缓冲液	Mg <sup>2+</sup> 、Tris、dNTPs
E1	PCA 修复反应液	DNA 聚合酶、多核苷酸激酶
E2	PCA 连接酶	DNA 连接酶
B2	PCA 连接缓冲液	PEG6000、Mg <sup>2+</sup> 、Tris
A1	PCA 通用接头	寡核苷酸
IP01-IP12	PCA 文库扩增引物 1-12	寡核苷酸
IP01-IP24	PCA 文库扩增引物 1-24	寡核苷酸
IP01-IP36	PCA 文库扩增引物 1-36	寡核苷酸
E3	PCA PCR 扩增反应液	DNA 聚合酶
P1	PCA 富集扩增引物	寡核苷酸
P2	PCA 富集探针	寡核苷酸
B3	PCA DNA 封闭液	寡核苷酸
S1	PCA 封闭序列	寡核苷酸
B4	PCA 杂交缓冲液 1	四甲基氯化铵
B5	PCA 杂交缓冲液 2	甲酰胺
W1	PCA 清洗缓冲液 1	十二烷基硫酸钠
W2	PCA 清洗缓冲液 2	柠檬酸钠
W3	PCA 清洗缓冲液 3	柠檬酸钠
W4	PCA 清洗缓冲液 4	乙二醇四乙酸

BW	PCA 磁珠清洗液	柠檬酸钠
MB	PCA 磁珠	M270 链霉亲和素磁珠
NC	PCA 阴性对照品	健康人细胞系 DNA
PC	PCA 阳性对照品	健康人细胞系 DNA、TPM3-NTRK1 融合细胞系 DNA 和 NTRK2 野生型质粒、QKI-NTRK2 融合质粒、NTRK3 野生型质粒、ETV6-NTRK3 融合质粒

注 1：同一组分不同批号不能混用。注 2：PCA 为 Pan-Cancer 缩写。

## （二）产品预期用途

本试剂盒用于体外定性检测实体瘤患者福尔马林固定的石蜡包埋 (FFPE) 组织样本中 NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合变异，用于 NTRK 抑制剂恩曲替尼的伴随诊断。

本试剂盒检测结果仅供临床参考，不应作为医生决策的唯一依据。临床医生应综合患者临床多种情况综合判定。

## （三）产品包装规格

12 人份/盒；24 人份/盒；36 人份/盒。

## （四）产品检验原理

本试剂盒采用 DNA 探针捕获技术：首先对从肿瘤 FFPE 样本中提取的核酸 (DNA) 进行片段化、加接头及 PCR 扩增等制备文库。其后采用具有特定序列的 DNA 探针与文库进行杂交，从而特异性捕获探针目标区域 DNA 片段，包含人类基因组多种

基因中的外显子区域、内含子区域；再通过磁珠法对这些片段进行富集。在对捕获富集后的文库进行定量与质控后，采用基因测序仪进行高通量测序。对于测序数据，采用生物信息学软件分析判读样本中是否含有试剂盒检测基因的相关变异。

本试剂盒包含阴、阳性对照品，用于检测过程中试剂和仪器的质量控制。

## 二、临床前研究概述

### （一）主要原材料

#### 1.主要原材料的选择

该产品的主要原材料包括：富集探针、末端修复酶、连接酶、DNA 聚合酶、接头、PCR 扩增引物、链霉亲和素磁珠、细胞系 DNA 等，这些原材料均为外购方式获得。

其中富集探针为申请人自行设计后由专业的合成公司合成并纯化获得。细胞系 DNA 由供应商提取纯化获得。

申请人对主要原材料进行了供应商的选择，通过功能性试验，筛选出合格供应商，制定了各主要原材料的技术要求和质量标准并经检验合格。

#### 2.企业参考品和质控品的设置情况

企业参考品包括：阳性参考品、阴性参考品、最低检测限参考品和重复性参考品。

其中阳性参考品 2 份，包括 NTRK1、NTRK2、NTRK3 基因不同融合、不同突变丰度混合样本；阴性参考品 1 份为检测范围内所有标注位点均无变异样本；最低检测限参考品 1 份，为检测范围内检出限水平 NTRK1、NTRK2、NTRK3 基因融合混合样本。重复性参考品 3 份，包括前述阳性参考品和阴性参考品。

该产品设置了阴性对照品及阳性对照品，其中阳性对照品包含 NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合阳性位点，阴性对照品为健康人细胞系 DNA，用于检测过程中试剂和仪器的质量控制。

## **（二）生产工艺及反应体系研究**

申请人根据试剂盒中试剂及组分的主要生产工艺的研究结果，确定了最佳的生产工艺。

申请人对产品反应体系的研究包括文库构建条件、质控标准、接头浓度、封闭序列浓度、探针浓度、文库富集条件、测序反应条件等进行筛选和优化，通过功能性试验，最终确定了最佳的反应体系。

## **（三）分析性能评估**

分析性能评估内容包括准确性、最低检测限、精密度、分析特异性、组织样本肿瘤细胞含量、核酸提取纯化性能等研究。申请人提交了有效运行的质量管理体系下生产的三批产品，在适

用机型上进行的分析性能评估资料。

准确性研究中，对含有不同丰度水平 NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合的 FFPE 临床样本和阴性临床样本进行检测，临床样本涵盖不同人体肿瘤系统，研究结果显示试剂盒检测结果与全外显子组测序结果的阳性符合率和阴性符合率均为 100%。

最低检测限研究中，首先对含有 NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合的样本按照不同丰度比例进行稀释，初步确定检测限。再选取肿瘤细胞含量为 20%，NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合变异丰度低至 2% 的临床样本，临床样本涵盖不同人体肿瘤系统，使进行 20 次重复检测进行验证，检出率  $\geq 95\%$  的最低浓度水平确定为最低检测限。最终确定本产品最低检测限为在肿瘤细胞含量不低于 20%，50ng FFPE DNA 中，融合变异频率低至 2%。

精密度研究中，对含有不同丰度水平 NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合的 FFPE 临床样本和阴性临床样本进行检测，临床样本涵盖不同人体肿瘤系统。结果显示本产品批次内/间、日内/日间、不同操作者间、不同仪器及不同实验室间的精密度良好，符合预期要求。申请人对 10 例临床样本综合上述精密度研究数据进行分析，评价探针区域覆盖均一性，结果显示本产品探针覆盖均一性良好。

分析特异性包含交叉反应研究及干扰物质研究。交叉反应研究包括常见感染微生物、检测范围外变异类型、高浓度基因组，结果显示与本产品均不产生交叉反应。干扰因素研究结果显示，临床 FFPE 样本可能存在的干扰物酒精（1%V/V）、福尔马林（0.005%V/V）、石蜡（1%V/V）、血红蛋白（2g/L）、甘油三酯（3mg/mL）、蛋白酶 K（0.08mg/mL）、坏死组织（50%V/V），对检测结果均无影响。

组织样本肿瘤细胞含量研究，将不同肿瘤细胞含量对检测结果的影响进行了研究。结果表明，肿瘤细胞含量 10% 以上的组织样本均可检出。结合临床样本的多样性和复杂性，建议组织样本肿瘤细胞含量  $\geq 20\%$ 。

针对核酸提取、纯化步骤，申请人采用临床样本，根据与产品的组合性能研究结果，确定配套的核酸提取试剂和核酸纯化试剂符合检测要求。

#### **（四）阳性判断值研究**

申请人采用 ROC 曲线法确定阳性判断值。申请人选取 328 例实体瘤临床样本进行检测，研究样本涵盖不同人体肿瘤系统和 NTRK1、NTRK2、NTRK3 基因，包含目标高频融合和部分低频融合类型。选择参考方法作为研究对比方法，通过 SPSS 软件进行 ROC 曲线分析，确定本产品的阳性判断值。最终确定阳

性判断值为：当嵌合 reads 数  $\geq 4$  时，则该位点为突变阳性；反之，则判断为阴性。

### **(五) 稳定性研究**

申请人进行的稳定性研究，包括实时稳定性、使用稳定性（开瓶和冻融稳定性）、运输稳定性等。

实时稳定性研究采用 3 批试剂盒置于规定储存条件下放置 0 月、3 月、9 月、10 月、11 月，每到一个月时间节点使用企业参考品对试剂盒的性能进行检测，结果显示试剂盒在生产后保存至 11 个月各项性能指标均符合产品技术要求，结果表明：产品在  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  条件下保存（磁珠于  $2\sim 8^{\circ}\text{C}$  条件下保存）有效期可达 10 个月。

此外，样本稳定性和试剂运输及使用稳定性研究结果支持说明书声称。

## **三、临床评价概述**

申请人在中国医学科学院肿瘤医院、安徽省立医院、青岛大学附属医院、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院、浙江省肿瘤医院、四川省肿瘤医院、辽宁省肿瘤医院共 7 家临床机构完成了临床检测性能的研究，同时通过桥接试验的方式在药物临床试验期间完成了伴随诊断意义的研究。本次临床试验分为两部分：

第一部分：采用试验体外诊断试剂与临床参考方法全外显

子组测序进行对比试验，评价试验体外诊断试剂的临床检测性能。

针对该部分研究，共纳入 2422 例病例，均为实体瘤患者，样本类型为 FFPE 样本。其中 NTRK 基因融合阳性共 101 例，包括 NTRK1 基因融合阳性 44 例、NTRK2 基因融合阳性 7 例、NTRK3 基因融合的阳性 50 例。试验结果显示：阳性符合率 98.02%(95%CI:93.07%,99.46%)，阴性符合率 99.74%(95%CI:99.44%,99.88%)，总符合率为 99.67%(95%CI:99.35%,99.83%)。以上结果显示，试验体外诊断试剂与对比方法具有较好的一致性。

第二部分：采用桥接研究，评价试验体外诊断试剂对于恩曲替尼药物的伴随诊断性能。

针对该部分研究，采用本产品与 CTA 进行一致性研究，共入组药物临床试验中的病例 67 例样本，均为阳性样本。同时申请人补充入组了 157 例实体瘤患者的阴性 FFPE 样本，采用 CTA 的方法进行检测。试验结果显示：试验体外诊断试剂与 CTA 的阳性符合率为 92.54%(95%CI:83.69%,96.77%)，阴性符合率 99.36%(95%CI:96.48%,99.89%)，总符合率为 97.32%(95%CI:94.28%,98.77%)。以上结果显示，试验体外诊断试剂与 CTA 具有较好的一致性。

另外，针对药物临床试验纳入的 242 例 NTRK 基因融合阳性的 FFPE 组织样本，本次桥接试验纳入 67 例，试验体外诊断试剂检测阳性 62 例。对于药物临床试验中的主要评价指标，纳入桥接试验病例的客观缓解率(ORR)为 71.0%(95%CI: 58.1%, 81.8%)，与药物临床试验结果基本一致；同时，针对 CTA 检测阴性但试验体外诊断试剂检测阳性的病例进行了敏感性分析，药物疗效无显著差异。

综上，临床试验资料符合技术审评要求。

#### 四、产品受益风险判定

本公司参照 YY/T 0316-2016 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》对医疗器械产品的安全风险进行了分析。

##### (一) 受益评估

本试剂盒用于定性检测实体瘤患者福尔马林固定的石蜡包埋(FFPE)组织样本中 NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合变异，用于 NTRK 抑制剂恩曲替尼的伴随诊断。

本产品临床应用的主要受益在于：可以作为恩曲替尼的伴随诊断试剂，对靶向用药人群进行筛选，从而让实体瘤患者获得及时的治疗。

##### (二) 风险评估

该试剂盒检测结果会受到样本来源、样本采集过程、样本运

输条件等样本因素的影响，同时也受到实验操作、实验环境、试剂储存等试验因素的影响，可能导致数据质量降低或检测失败。使用者须了解检测过程中可能存在的潜在风险及检测的局限性，严格按照产品说明书中的要求进行操作和实验质控。

尽管目前认为该产品的获益/收益大于风险，但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的防控，已在产品说明书中提示以下信息：

1. 预期用途：本试剂盒用于定性检测实体瘤患者福尔马林固定的石蜡包埋（FFPE）组织样本中 NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合变异，用于 NTRK 抑制剂恩曲替尼的伴随诊断。

本试剂盒检测结果仅供临床参考，不应作为医生决策的唯一依据。临床医生应综合患者临床多种情况综合判定。

2. 警示及注意事项：该试剂盒说明书中明确了该试剂盒检查方法的局限性及使用中的注意事项。

## 综合评价意见

本申报项目为境内第三类体外诊断试剂产品注册，依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 739 号）、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 48 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，申报产品符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。

2025 年 10 月 24 日

附件：产品说明书

## NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)

### 说明书

#### 【产品名称】

NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)

#### 【包装规格】

12 人份/盒; 24 人份/盒; 36 人份/盒

#### 【预期用途】

本试剂盒用于体外定性检测实体瘤患者福尔马林固定的石蜡包埋 (FFPE) 组织样本中 NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因融合变异, 用于 NTRK 抑制剂恩曲替尼的伴随诊断。

本试剂盒检测结果仅供临床参考, 不应作为医生决策的唯一依据。临床医生应综合患者临床多种情况综合判定。

神经源性受体酪氨酸激酶 (NTRK) 是负责编码原肌球蛋白相关激酶 (Trk) 的基因, 有 NTRK1、NTRK2、NTRK3 三个家族成员, 分别位于染色体 1q22、9q21、15q25。编码家族蛋白 TrkA、TrkB 和 TrkC<sup>[1,2]</sup>。NTRK1/2/3 基因融合是一种致癌驱动因子: 染色体内部或染色体间的重排会导致 NTRK1/2/3 基因融合, 进而驱动肿瘤细胞的增殖与扩散。NTRK1/2/3 基因融合是一类重要的肿瘤发生驱动因素, 在实体瘤中的发生率约为 0.30%<sup>[3,4]</sup>。2022 年, NTRK 抑制剂拉罗替尼 (Larotrectinib, LOXO-101) 与恩曲替尼 (Entrectinib) 相继在中国获批, 用于治疗 NTRK 基因融合阳性的实体瘤患者。此外, 多款 NTRK 抑制剂正在开发中, 用于治疗 NTRK 基因融合阳性实体瘤患者。由于 NTRK1/2/3 基因融合阳性患者可以从 NTRK 抑制剂治疗中获益, 因此, 实体瘤患者在考虑进行 NTRK 抑制剂靶向治疗时, 需要对 NTRK1/2/3 的融合状态进行检测。目前, NTRK1/2/3 基因融合

突变最受认可的检测方法为高通量测序 (NGS)。

#### 【检验原理】

本试剂盒采用 DNA 探针捕获技术: 首先对从肿瘤 FFPE 样本中提取的核酸 (DNA) 进行片段化、加接头及 PCR 扩增等制备文库。其后采用具有特定序列的 DNA 探针与文库进行杂交, 从而特异性捕获探针目标区域 DNA 片段, 包含人类基因组多种基因中的外显子区域、内含子区域; 再通过磁珠法对这些片段进行富集。在对捕获富集后的文库进行定量与质控后, 采用基因测序仪进行高通量测序。对于测序数据, 采用生物信息学软件分析判读样本中是否含有试剂盒检测基因的相关变异。

下图为本试剂盒检测步骤简表。本试剂盒包含阴、阳性对照品, 用于检测过程中试剂和仪器的质量控制。



图 1 试剂盒检测步骤示意图

#### 【主要组成成分】

组分编号	组分名称	主要组成成分	管盖颜色	12 人份/盒	24 人份/盒	36 人份/盒
B1	PCA 修复缓冲液	Mg <sup>2+</sup> 、Tris、dNTPs	黄色	42μL*1 管	84μL*1 管	126μL*1 管
E1	PCA 修复反应液	DNA 聚合酶、多核苷酸激酶	黄色	18μL*1 管	36μL*1 管	54μL*1 管
E2	PCA 连接酶	DNA 连接酶	绿色	60μL*1 管	120μL*1 管	180μL*1 管
B2	PCA 连接缓冲液	PEG6000、Mg <sup>2+</sup> 、Tris	绿色	180μL*1 管	360μL*1 管	540μL*1 管
A1	PCA 通用接头	寡核苷酸	绿色	30μL*1 管	60μL*1 管	90μL*1 管
IP01-IP12	PCA 文库扩增引物 1-12	寡核苷酸	粉色	5μL 各 1 管, 12 管	/	/
IP01-IP24	PCA 文库扩增引物 1-24	寡核苷酸	粉色	/	5μL 各 1 管, 24 管	/
IP01-IP36	PCA 文库扩增引物 1-36	寡核苷酸	粉色	/	/	5μL 各 1 管, 36 管
E3	PCA PCR 扩增反应液	DNA 聚合酶	粉色	500μL*1 管	900μL*1 管	1300μL*1 管
P1	PCA 富集扩增引物	寡核苷酸	粉色	40μL*1 管	60μL*1 管	80μL*1 管
P2	PCA 富集探针	寡核苷酸	红色	10μL*1 管	15μL*1 管	20μL*1 管
B3	PCA DNA 封闭液	寡核苷酸	红色	80μL*1 管	120μL*1 管	160μL*1 管
S1	PCA 封闭序列	寡核苷酸	红色	8μL*1 管	12μL*1 管	16μL*1 管
B4	PCA 杂交缓冲液 1	四甲基氯化铵	红色	30μL*1 管	45μL*1 管	60μL*1 管
B5	PCA 杂交缓冲液 2	甲酰胺	红色	12μL*1 管	18μL*1 管	24μL*1 管
W1	PCA 清洗缓冲液 1	十二烷基硫酸钠	白色	120μL*1 管	180μL*1 管	240μL*1 管
W2	PCA 清洗缓冲液 2	柠檬酸钠	白色	80μL*1 管	120μL*1 管	160μL*1 管
W3	PCA 清洗缓冲液 3	柠檬酸钠	白色	80μL*1 管	120μL*1 管	160μL*1 管
W4	PCA 清洗缓冲液 4	乙二胺四乙酸	白色	160μL*1 管	240μL*1 管	320μL*1 管
BW	PCA 磁珠清洗液	柠檬酸钠	白色	500μL*2 管	750μL*2 管	1000μL*2 管
MB	PCA 磁珠	M270 链霉菌亲和素磁珠	白色	200μL*1 管	300μL*1 管	400μL*1 管

组分编号	组分名称	主要组成成分	管盖颜色	12 人份/盒	24 人份/盒	36 人份/盒
NC	PCA 阴性对照品	健康人细胞系 DNA	蓝色	20 $\mu$ L*1 管	30 $\mu$ L*1 管	40 $\mu$ L*1 管
PC	PCA 阳性对照品	健康人细胞系 DNA、TPM3-NTRK1 融合细胞系 DNA 和 NTRK2 野生型质粒、QKI-NTRK2 融合质粒、NTRK3 野生型质粒、ETV6-NTRK3 融合质粒	蓝色	20 $\mu$ L*1 管	30 $\mu$ L*1 管	40 $\mu$ L*1 管

注 1: 同一组分不同批号不能混用。注 2: PCA 为 Pan-Cancer 缩写。

本试剂盒不包含, 但配套使用的试剂和软件如下:

用途	名称	注册/备案证号
核酸提取	QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (凯杰生物工程(深圳)有限公司生产)	粤深械备 20160266 号
	核酸提取试剂(南京世和医疗器械有限公司生产)	苏宁械备 20200007 号
核酸纯化	核酸纯化试剂 TY2 (南京世和医疗器械有限公司生产)	苏宁械备 20200132 号
质量浓度定量	Qubit® dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific 公司生产)	/
	DNA 浓度测定试剂盒(南京世和医疗器械有限公司生产)	/
NextSeq550Dx 测序	NextSeq™ 550Dx High Output Reagent Kit v2.5 (300 cycles) (Illumina 公司生产)	国械备 20190416 号
数据分析	实体瘤多基因突变分析软件(南京世和医疗器械有限公司生产)	/

### 【储存条件及有效期】

1. 本试剂盒于-20 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C条件下保存(磁珠于 2~8 $^{\circ}$ C条件下保存)有效期为 10 个月。
2. 试剂盒反复冻融次数不超过 4 次, 开封使用后应尽快用完。
3. 生产日期及有效期至: 见标签

### 【适用仪器】

基因测序仪(型号: NextSeq550 Dx), Illumina 公司生产。

### 【样本要求】

1. 保存年限不超过 6 年的 FFPE 样本均可使用本试剂盒检测。样本必须按照标准的病理学方法进行处理和保存, 以确保样本的质量。组织样本中肿瘤细胞占比应达 20% 及以上。
2. 提取后的 DNA 总量应不少于 50ng。提取后的样本 DNA, 如不立即进行后续实验, 可在-20 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C保存 6 年。
3. 文库若不能立即富集, 可在-20 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C保存 30 天。
4. 富集文库若不能立即上机测序, 可在-20 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C保存 30 天。

### 【检验方法】

#### 1. 样本制备

##### 1.1 样本要求: 石蜡包埋组织(白片/蜡块):

- a. 用刀片修整组织周围多余的石蜡。修片, 直至切出完整的组织。
- b. 切片厚度调至 5-10 $\mu$ m, 手术组织需切取 2-8 张, 穿刺组织切取 10-15 张。
- c. 可做成白片或直接切至 1.5mL 离心管中备用。

##### 1.2 核酸提取

按照试剂盒推荐配套提取试剂盒说明书操作步骤进行 DNA 提取。

#### 2. 文库构建

##### 2.1 DNA 打断

取试剂盒中阳性对照品(PC)和阴性对照品(NC)各 10 $\mu$ L 与待测样本同步检测, 待测样本按照如下步骤进行操作:

- a. DNA 进入量为 50ng-1.0 $\mu$ g, 选择破碎片段大小为 300~370bp。
- b. 推荐使用 Diagenode Bioruptor 超声破碎仪或 Covaris M220 Focused-Ultrasonicator 聚焦超声破碎仪进行超声打断。

##### c. 破碎体系:

打断体系	
Diagenode Bioruptor	Covaris M220

样本+水	90 $\mu$ L	样本+水	49.5 $\mu$ L
TE	10 $\mu$ L	TE	5.5 $\mu$ L
100 $\mu$ L		55 $\mu$ L	

d. 推荐打断条件如下:

Diagenode Bioruptor 超声打断			
Time on(sec)	Time off(sec)	Cycles	Temperature ( $^{\circ}$ C)
30	30	6	4
100 $\mu$ L			

Covaris M220 超声打断-30sec			
Peak Power	Duty Factor	Cycles/Burst	Temperature
50W	20%	200	6 $^{\circ}$ C
55 $\mu$ L			

#### 2.2 磁珠纯化(核酸纯化试剂(南京世和医疗器械有限公司生产))

- a. 核酸纯化试剂在使用前充分漩涡震荡混匀。
- b. 加入样品体积 1.5 倍的核酸纯化试剂, 用移液器上下混匀。
- c. 室温下静置 5min 后, 置于磁力分离架上 5min, 直至上清澄清。小心移去上清。
- d. 置于磁力分离架上, 加入 200 $\mu$ L 新鲜配制的 80%乙醇, 室温静置 30sec, 吸弃上清。
- e. 重复步骤 d, 并尽量去除所有残留乙醇溶液。
- f. 离心管留于磁力分离架上室温开盖 5min 干燥, 使乙醇全部挥发。
- g. 加入 28 $\mu$ L 无酶水, 从磁力分离架取下, 使用移液器上下混匀。室温孵育 5min。
- h. 置于磁力分离架上 5min, 取 25 $\mu$ L 进入下一步实验。

#### 2.3 末端修复加 A 碱基

- a. 在 0.2mL PCR 管中, 按下表配制文库混合液 1。

组分	混合液 1 所需加样量	终体积
DNA 片段	25 $\mu$ L	30 $\mu$ L
E1	1.5 $\mu$ L	
B1	3.5 $\mu$ L	

- b. 使用移液器上下吹吸将液体混匀, 快速离心收集液体。

c. 将文库混合液 1 置于 PCR 热循环仪中按照以下条件进行孵育。

步骤	温度	持续时间
1	20°C	30min
2	65°C	30min
3	降温至 4°C	

## 2.4 加接头

a. 孵育完成后按下表向装有混合液 1 的反应管中加入试剂盒内相应组分试剂，完成混合液 2 配制。

组分	混合液 2 所需加样量	终体积
混合液 1	30μL	55μL
E2	5μL	
B2	15μL	
A1	2.5μL	
无酶水	2.5μL	

b. 使用移液器上下吹吸将液体混匀，快速离心收集液体。将反应管置于 PCR 仪上，20°C 孵育 15min。

## 2.5 磁珠纯化(核酸纯化试剂(南京世和医疗器械有限公司生产))

- 核酸纯化磁珠在使用前室温平衡 30min，并充分漩涡震荡混匀。
- 连接反应完成后，立即加入连接反应体积 0.9×(49.5μL) 的核酸纯化试剂。使用移液器上下混匀。
- 室温下静置 5min 后，置于磁力分离架上 5min，直至上清澄清。小心移去上清。
- 置于磁力分离架上，加入 200μL 新鲜配制的 80% 乙醇，室温静置 30sec，吸弃上清。
- 重复步骤 d，并尽量去除所有残留乙醇溶液。
- 离心管留于磁力分离架上室温开盖 5min 干燥，保证所有乙醇全部挥发。
- 加入 20μL 无酶水，从磁力分离架取下，使用适宜量程的移液器上下混匀。室温孵育 5min，带磁珠进入下一步实验。

## 2.6 PCR 扩增

a. 按下表加入试剂，配制混合液 3 (配制过程于冰上完成)：

组分	混合液 3 所需加样量	终体积
E3	25μL	50μL
文库扩增引物	5μL	
纯化产物	20μL	

注：同批次上机检测时，不同样本分别加入不同编号的文库扩增引物。

- 使用移液器上下吹吸将液体混匀，短暂离心收集液体。
- 将配制好的混合液 3 置于 PCR 仪，按以下反应程序扩增：

步骤	温度	持续时间	循环数
1	98°C	45sec	1
2	98°C	15sec	5-9*
	65°C	30sec	
	72°C	30sec	
3	72°C	1min	1
4	降温至 4°C		

\*根据样本质量及进入量选择适当循环数，以获得足够文库进行富集。

## 2.7 磁珠纯化(核酸纯化试剂(南京世和医疗器械有限公司生产))

- 核酸纯化磁珠在使用前应充分室温平衡 30min，并充分漩涡震荡混匀。
- 加入 PCR 反应终体积等量 (50μL) 的核酸纯化试剂。使用适宜量程的移液器上下混匀。
- 室温下静置 5min 后，置于磁力分离架上 5min，直至上清澄清。

小心移去上清。

- 置于磁力分离架上，加入 200μL 新鲜配制的 80% 乙醇，室温静置 30sec，吸弃上清。
- 重复步骤 d，并尽量去除所有残留乙醇溶液。
- 离心管留于磁力分离架上室温开盖 5min 干燥，保证所有乙醇全部挥发。
- 加入 33μL 无酶水，使用移液器上下混匀。室温孵育 5min。
- 置于磁力分离架上 5min，转移 30μL 上清至 1.5mL 离心管中，进入下一步富集实验，取 1μL 使用 Qubit® dsDNA HS Assay Kit 进行 DNA 定量。

## 3. 杂交捕获

### 3.1 文库杂交

- 文库池常包含多个不同样本文库，根据文库 DNA 浓度计算文库池进入量，混合获得文库池。文库池 DNA 总量为 0.5-2.0μg，建议同质量样本建立文库池。
- 文库池 DNA 混合方案：文库扩增比例 ( $X_i$ ) = 扩增并纯化后文库 DNA 总量/扩增前 DNA 样本总量。  
临床样本文库平均扩增比例 ( $\bar{X}$ ) =  $(X_1 + X_2 + \dots + X_n) / n$ ，即该文库池中，各样本文库扩增比例的平均数。

样本类型	文库扩增比例	文库进入量系数
临床样本	$X_i \geq \bar{X}$	1
	$X_i < \bar{X}$	$\bar{X} / X_i$

根据上表计算每个样本的文库进入量系数，依照该系数和文库池总量计算每个样本的文库富集进入量，从而混合各样本得到文库池。

推荐 NC、PC 的进入量为  $\bar{X} / X_i$ 。

c. 文库池按下表加入试剂，于 1.5mL 离心管中配制混合液 4。

组分	混合液 4 所需加样量
文库池 DNA	总量 0.5-2.0μg
B3	20μL
S1	2μL

- 使用移液器上下吹吸将液体混匀，短暂离心收集液体。
- 使用可控温真空干燥仪，建议设置干燥温度 45°C，打开管盖，直至混合液 4 干燥完全。
- 另取 0.2mL PCR 管，按下表加入试剂盒内相应组分，配制混合液 5：

组分	混合液 5 所需加样量	终体积
B4	7.5μL	12.5μL
B5	3μL	
无酶水	2μL	

- 将 12.5μL 混合液 5 加入到干燥后混合液 4 的反应管中，室温静置 10min。使用移液器上下吹吸混匀，完全溶解 DNA 后，转移至新的 0.2mL PCR 管中。
- 加入 2.5μL 探针组分 (P2)，用移液枪上下快速吹吸混匀，配制成文库杂交混合液 (总体积 15μL)。
- 将 PCR 管置于 PCR 仪并运行程序：95°C 加热 10min。每个循环 3min 降 3°C (1°C/min)，共 10 个循环，降至 65°C 保温，杂交过夜，10-18 小时。

### 3.2 文库捕获和清洗

a. 按下表稀释富集试剂 (单个富集反应试剂用量)：

组分	所需体积	加入无酶水体积	1X 终体积
W1	30μL	270μL	300μL
W2	20μL	180μL	200μL
W3	20μL	180μL	200μL

W4	40μL	360μL	400μL
BW	250μL	250μL	500μL

- 在恒温金属浴上 65℃ 预热 100μL 1×清洗缓冲液 1 (W1) 及 400μL 1×清洗缓冲液 4 (W4)。
- 取出试剂盒中的磁珠组分 (MB) 漩涡震荡 3-5sec, 重悬沉淀的磁珠, 恢复分散状态, 每个富集反应取 50μL 至 1.5mL 低吸附离心管中, 室温静置 30min。
- 将磁珠放于磁力分离架上约 1min, 吸弃上清。
- 每 50μL 磁珠用 200μL 1×磁珠清洗液 (BW) 重悬, 移液枪上下吹吸混匀。将磁珠放于配套的磁力分离架上静置约 1min, 吸弃上清。
- 重复步骤 e, 取 100μL 1×磁珠清洗液 (BW) 重悬, 用移液枪上下吹吸混匀, 并将混合液转移至新 PCR 管中。
- PCR 管放于磁力分离架上约 1min, 吸弃上清, 立即加入 15μL 杂交后的文库混合液。将 PCR 管从磁力分离架上取下, 移液枪上下吹吸混匀, 使磁珠在文库杂交混合液中充分重悬。
- 将 PCR 管置于 PCR 仪中, 设置 65℃ 孵育 45min。每隔 15min 使用移液枪上下吹吸混匀, 以尽量保证磁珠在孵育过程中处于悬浮状态。
- 孵育结束后, 加入 100μL 65℃ 预热的 1×清洗缓冲液 1 (W1), 使用移液枪上下吹吸混匀 10 次, 并转移到 1.5mL 低吸附离心管中。将离心管放于磁力分离架上约 1min, 吸弃上清。
- 离心管中加入 200μL 65℃ 预热的 1×清洗缓冲液 4 (W4), 移液枪上下吹吸混匀 10 次后置于恒温金属浴 65℃ 孵育 5min (转速 400rpm)。孵育后离心管放于磁力分离架上约 1min, 吸弃上清。
- 重复步骤 j 一次。
- 依次加入室温 1×清洗缓冲液 W1-W3 进行富集清洗: 先加入 200μL 室温清洗缓冲液 1 (W1), 涡旋点震 2min。离心管放于磁力分离架上约 1min, 吸弃上清。
- 加入 200μL 室温 1×清洗缓冲液 2 (W2), 涡旋点震 1min。离心管放于磁力分离架上约 1min, 吸弃上清。
- 加入 200μL 1×清洗缓冲液 3 (W3), 涡旋点震 30sec。离心管放于磁力分离架上约 1min, 尽量吸弃全部残留液体。
- 将离心管继续置于磁力分离架上, 室温开盖干燥 3min, 以去除残留水分, 尽量干燥磁珠。
- 将离心管从磁力分离架上取下, 加入 40μL 无酶水重悬磁珠, 移液枪上下吹吸混匀。按 20μL/管将磁珠悬液等量分装至 2 个 PCR 管中, 分别标记两管, 并分别进行后续实验。

### 3.3 PCR 扩增

- 每管分别按下表加入试剂, 配制得到 2 管混合液 6。

组分	每个反应配制混合液 6 所需加样	终体积
E3	25μL	50μL
P1	5μL	
磁珠悬液	20μL	

- 将 2 管混合液 6 分别置于 PCR 仪上, 按下反应程序扩增,

步骤	温度	持续时间	循环数
1	98℃	10min	1
2	98℃	15sec	5-9*
	60℃	30sec	
	72℃	1min	
3	72℃	5min	1
4	降温至 4℃		

\*循环数根据富集起始样本量调整。

### 4. 上机前处理

#### 4.1 磁珠纯化 (核酸纯化试剂 (南京世和医疗器械有限公司生产))

- 合并 2 管混合液 6 扩增产物, 核酸纯化试剂在使用前充分漩涡震荡混匀。
- 加入 PCR 反应终体积 1.5× (150μL) 的核酸纯化试剂重悬。使用移液器上下混匀。
- 室温下静置 5min 后, 置于 1.5mL 磁力分离架上 5min, 直至上清澄清。小心吸弃上清。
- 置于磁力分离架上, 加入 500μL 新鲜配制的 80% 乙醇, 室温静置 30sec, 吸弃上清。
- 重复步骤 d, 并尽量去除所有残留乙醇溶液。
- 离心管留于磁力分离架上室温开盖 5min 干燥, 保证乙醇全部挥发。
- 加入 23μL 无酶水, 使用适宜量程的移液器上下混匀。室温孵育 5min。
- 置于 1.5mL 磁力分离架上 5min, 取 20μL 作为待上样富集文库, 取 1μL 使用 Qubit® dsDNA HS Assay Kit 进行 DNA 定量, 以计算富集文库浓度及总量。

### 4.2 文库质检

#### 文库 qPCR 定量

以 KAPA Library Quantification Kit 试剂盒为例, 对待上机富集文库进行定量, 以调整至合适上机浓度。

##### 4.2.2.1 试剂准备

- 准备适量的 DNA 稀释缓冲液: 使用无酶水将 1×IDTE 缓冲液稀释至 0.1×, 每个文库约需 1.1mL 稀释缓冲液。使用前, 将缓冲液放至室温。
- 冰上解冻试剂盒中各组分, 使用前充分混匀, 短暂离心, 置于冰上备用。

##### 4.2.2.2 样本准备

- 使用 DNA 稀释缓冲液对富集文库进行稀释。取 1μL 富集文库进行 1:1,000、1:50,000 稀释。

##### 4.2.2.3 点样及程序设置

- 向 PCR 反应板需要进行反应的孔中各加入混有引物的 6μL Master Mix 以及 2μL 无酶水。
- 向每个样本孔中加入对应的 2μL 已稀释的 DNA 文库 (1:50000)。
- 向标准品孔中各加入 2μL DNA 标准品, 按照从低浓度到高浓度顺序加入。
- 向阴性对照孔中加入 2μL 稀释缓冲液。
- 密封 PCR 反应板, 放入微孔板离心机中离心 1min。
- 将反应板装载到 qPCR 仪上并按照下表参数运行 qPCR 仪:

步骤	温度	时间	循环数
预变性	95℃	5min	1
变性	95℃	30sec	35
退火/延伸/数据采集	60℃	45sec	
溶解曲线分析	65-95℃		

注: 配制总体积 > 10μL 时, 反应体系中各用量按比例增加, 如配制总体积 20μL 时, 反应体系中各用量 ×2。

##### 4.2.2.4 数据分析

- 按照 KAPA Library Quantification Kit 试剂盒说明书进行待检文库的浓度计算。
- 若最终文库总摩尔质量 < 0.008pmoles, 需要重新进行文库杂交富集或重新进行建库, 若再次不合格, 终止检测。

### 5. 测序

#### 5.1 文库预处理

- 5.1.1 准备变性试剂: 取 200μL 1N NaOH 浓液, 加 800μL 无酶水配制成 0.2N NaOH, 漩涡混匀, 短暂离心, 室温放置备用。
- 5.1.2 文库变性: 取 2μL 文库 (不低于 4nM) 至低吸附管管底, 再加入 2μL 0.2N NaOH, 吹打混匀, 关闭管盖室温孵育 5min。变性后的

4 $\mu$ L 文库中加入 2 $\mu$ L 200mM 的 Tris-HCl pH8.0, 吹打混匀。之后立即置于冰上。

5.1.3. 文库稀释: 向变性好的 6 $\mu$ L 文库加入 394 $\mu$ L 预冷文库稀释缓冲液 HT1, 混匀后快速离心。再从 400 $\mu$ L 稀释液中取 117 $\mu$ L 文库与 1183 $\mu$ L 预冷的 HT1 混合。吹打混匀, 之后立即置于冰上备用。

## 5.2 上样

5.2.1. 使用洁净的 1mL 枪头刺穿 Load Samples (装入样品) 孔的封箔, 将 1.3mL 已制备文库注入 Load Samples (装入样品) 孔中。避免接触封箔。

5.2.2. 加载样品后检查孔中是否有气泡, 如果有气泡在工作台轻轻敲打试剂盒以释放气泡。

5.2.3. 将加载好样品的测序试剂盒使用 NextSeq550Dx 测序仪 (Illumina 公司) 进行测序。

### 5.2.4. PCA 文库扩增引物标签序列对应表

中文名称	P5Seq	P7Seq
文库扩增引物 1 (IP01)	CAGACAGG	ACCACCAT
文库扩增引物 2 (IP02)	TGGAGAAC	ATCGCAAG
文库扩增引物 3 (IP03)	TAACATGT	CACAACCG
文库扩增引物 4 (IP04)	CGGCTGAA	AACGAGAC
文库扩增引物 5 (IP05)	CACACGCT	TTACACCC
文库扩增引物 6 (IP06)	CAATCGGC	CACGTATC
文库扩增引物 7 (IP07)	CAACGATC	CTGCCAGT
文库扩增引物 8 (IP08)	GCACITCA	TCGCGCGT
文库扩增引物 9 (IP09)	GGAACAAT	ATCAITCC
文库扩增引物 10 (IP10)	GACATACA	ACATACGT
文库扩增引物 11 (IP11)	CGTGAACA	AACGTACT
文库扩增引物 12 (IP12)	TTCGTGCG	CCAACAAG
文库扩增引物 13 (IP13)	TTCGCTTA	AACACGAG
文库扩增引物 14 (IP14)	TTCGCGAC	TCGTCGAG
文库扩增引物 15 (IP15)	TTCGGTAG	CTCACCAG
文库扩增引物 16 (IP16)	GTCTTCGC	CATCTAAG
文库扩增引物 17 (IP17)	GTCTAGTC	CCTACGAG
文库扩增引物 18 (IP18)	GTCGATGT	ATGCCGAG
文库扩增引物 19 (IP19)	GGTCATGC	CTGCTGCA
文库扩增引物 20 (IP20)	GGTATCAC	CCAGCCTA
文库扩增引物 21 (IP21)	GATACAGA	CTGAAGAG
文库扩增引物 22 (IP22)	GACTATGG	TATCTTAG
文库扩增引物 23 (IP23)	ACGCTGGA	ACTACAAT
文库扩增引物 24 (IP24)	ACGCGTAG	TTCAAGAT
文库扩增引物 25 (IP25)	ACGATCAC	TAGATGAT
文库扩增引物 26 (IP26)	CTGCAAGT	CATCCGTG
文库扩增引物 27 (IP27)	CTGGCAGC	ATGTCGTG
文库扩增引物 28 (IP28)	CTAGCAGT	ACCATGAT
文库扩增引物 29 (IP29)	CGTACAAG	TCAGCTAG
文库扩增引物 30 (IP30)	AAGCGAAC	ACTTCGAG
文库扩增引物 31 (IP31)	CGGTCTCG	CACGCCTC
文库扩增引物 32 (IP32)	GTCATATT	TCCACCAG
文库扩增引物 33 (IP33)	GTGTTCAA	TTATGACG
文库扩增引物 34 (IP34)	GTGTTGAC	CACAGTCG
文库扩增引物 35 (IP35)	GTGCTCTC	ACGTATTG
文库扩增引物 36 (IP36)	GTGGTGTA	CTAGCAAC

## 6. 生物信息分析与结果解读

本产品结果分析采用《实体瘤多基因突变分析软件》(以下简称分析软件)对原始数据进行分析。分析软件可实现从测序仪原始数据下机到报告的自动化分析。相关数据分析流程如下:

- 6.1 数据转换拆分: 该模块对下机测序数据 (BCL 格式) 进行转换, 根据 SampleSheet (样本名及 index) 将 BCL 文件转换成 FASTQ 格式。
- 6.2 Fastq 质检: 该模块对 FASTQ 数据进行质量控制, 去除建库过程中引入的接头序列以及低质量碱基片段。
- 6.3 比对参考基因组: 使用分析软件的序列比对模块将 FASTQ 文件中的碱基序列比对至 hg19 (GRCh37) 人类参考基因组。
- 6.4 BAM 文件排序: 对 bam 文件进行排序。
- 6.5 BAM 文件去重复: 对 bam 文件进行 PCR 序列去重复。
- 6.6 融合分析: 使用分析平台的融合分析模块分析样本的融合。
- 6.7 数据质控标准: 要求样本 Q30 数据不低于 75%, 平均测序深度不低于 700 $\times$ 。
- 6.8 经过以上步骤分析流程处理后, 符合质量指标要求的突变结果进行阴/阳性判断。

### 【阳性判断值】

融合: 嵌合 reads 数  $\geq 4$ , 则该位点为突变阳性, 反之, 则判断为阴性。

### 【检验结果的解释】

1. 阴性对照品 (NC) 的检测结果应为阴性, 若有相关突变检出, 说明环境中可能存在 DNA 污染源。
2. 阳性对照品 (PC) 的检测结果应为 NTRK1/NTRK2/NTRK3 均为阳性, 如果未检出, 说明试剂盒性能不理想或操作过程有误, 此次检测结果无效。

### 【检验方法局限性】

1. 本试剂盒仅用于患者 FFPE 样本的体外定性诊断, 其检测结果仅供临床参考, 不应作为临床诊疗的唯一依据。
2. 本试剂盒只对说明书中涵盖的基因及变异类型有效。因此当本试剂盒检测结果为阴性时, 并不能排除被检测样本携带本试剂盒检测范围外的其他基因及位点突变。
3. 阴性结果不能完全排除靶基因突变的存在, 样本中肿瘤细胞较少、基因变异类型不在试剂盒检测范围内、突变比例低于试剂盒最低检测限、样本降解、样本污染、样本中存在过量干扰物质、不正确的样本保存、不正确的试剂盒保存、试剂盒过期等亦可能产生阴性检测结果。
4. 由于肿瘤组织可能存在较大异质性, 不同部位取样可能会得到不同的检测结果。
5. 不合理的样本采集、转运及处理、以及不当的试验操作和实验环境均有可能导致假阴性或假阳性结果。
6. 本试剂盒用于检测保存年限不超过 6 年的 FFPE 组织样本, 超过 6 年的 FFPE 样本的检测可能受到影响。
7. 本试剂盒检测结果与临床诊断结论不一致时, 建议对检验结果进行复检, 并最终临床诊断结论为准。
8. 在肿瘤的不同发展阶段, 肿瘤细胞的基因突变情形可能发生改变, 因此不同取样时间的检测结果可能存在差异。

### 【产品性能指标】

1. 阳性参考品符合率: 检测企业参考品中的阳性参考品, 试剂盒检测范围内所标注的位点均应检出。
2. 阴性参考品符合率: 检测企业参考品中的阴性参考品, 试剂盒检测范围内所标注的位点均不应检出。
3. 精密度: 检测企业参考品中的重复性参考品, 重复检测 5 次, 阴性重复性参考品结果试剂盒检测范围内所标注的位点均不检出, 阳性重复性参考品结果试剂盒检测范围内所标注的位点均检出。对

阴性、弱阳性和中强阳性临床样本进行批内、批间、日间、不同仪器、操作人员间、实验室间等多维度进行研究。阴性临床样本结果试剂盒检测范围内所标注的位点均不检出；弱阳性和中强阳性临床样本结果试剂盒检测范围内所标注的位点均应检出。

4. 检测限：50ng 基因组 DNA，且其 NTRK1/NTRK2/NTRK3 基因的组合变异频率低至 2%。

5. 临床样本中可能存在的潜在干扰物如福尔马林（0.005V/V）、蛋白酶 K（0.08mg/mL）、石蜡（1%V/V）、酒精（1%V/V）、甘油三酯（3mg/mL）、血红蛋白（2g/L）、坏死组织（50%V/V）均不干扰本试剂盒的检测结果。试剂盒检测过程中可能存在于样本中的金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、结核分枝杆菌和铜绿假单胞菌均不影响本试剂盒结果的正常检出。检测同源基因和试剂盒检测范围外的变异类型（NTRK1/NTRK2/NTRK3 同源基因）、以及高浓度基因组，结果与本试剂盒均不发生交叉反应。

#### 6. 临床试验结果

本试剂盒的临床试验在 7 家临床机构开展，同时通过桥接试验的方式完成了伴随诊断的研究。

临床性能研究：采用本试剂盒与临床参考方法进行对比试验，共计完成 2422 例有效样本。试验结果显示该产品与参考方法阳性符合率 98.02%，阴性符合率 99.74%。

恩曲替尼伴随诊断研究：采用本试剂盒对药物临床试验剩余样本进行桥接试验，67 例可评估结果显示该产品与 CTA 的阳性符合率 92.54%，阴性符合率 99.36%。经本试剂盒桥接检测为阳性患者的疗效分析显示，客观缓解率（ORR）为 71.0%，与药物临床试验结果无显著差异。

#### 【注意事项】

1. 本试剂盒仅用于体外定性检测，使用前请仔细阅读本说明书。
2. 临床基因扩增实验室及实验室操作人员资质应当严格遵循《医疗机构临床基因扩增管理办法》（卫办医政发（2010）194 号）。

3. 标本的容器、标本的处理以及检验过程中使用的材料的处理须符合《医疗废物管理条例》和《医疗卫生机构医疗废物管理办法》以及国家和地区的相关要求。

4. 所有化学药品都具有潜在危险性。只有经过培训且具有相应实验室技术的专业人员才能使用本试剂盒进行检测。操作时，请穿着合适的实验室工作服、并佩戴一次性手套等防护性措施。使用过的试剂盒为医疗废弃物，应妥善处理。

#### 【参考文献】

- [1]. Vaishnavi A, Le A T, Doebele R C. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy[J]. Cancer discovery, 2015, 5(1): 25-34.
- [2]. Khotskaya Y B, Holla V R, Farago A F, et al. Targeting TRK family proteins in cancer[J]. Pharmacology & therapeutics, 2017, 173: 58-66.
- [3]. Westphalen C B, Krebs M G, Le Tourneau C, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population[J]. NPJ precision oncology, 2021, 5(1): 69.
- [4]. Ling Q, Li B, Wu X, et al. The landscape of NTRK fusions in Chinese patients with solid tumor[J]. Annals of Oncology, 2018, 29: viii22-viii23.

#### 【基本信息】

注册人/生产企业/售后服务单位名称：南京世和医疗器械有限公司  
住所：南京市江北新区华康路 128 号 A 座 6 层  
联系方式：  
网址： E-mail：  
生产地址：南京市浦口区华康路 128 号一期 A 栋 6 层、B 栋 B245-B261 室  
生产许可证编号

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书批准日期/生效日期及修改日期】

附表 1: 临床前性能研究及临床试验已验证基因融合位点列表

序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型
1	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon12	71	NTRK1	STK32C:exon2~NTRK1:exon12	141	NTRK2	PTPRG:exon28~NTRK2:exon14
2	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon12	72	NTRK1	YTHDF2:exon4~NTRK1:exon12	142	NTRK2	QKI:exon6~NTRK2:exon13
3	NTRK1	TPM3:exon8~NTRK1:exon12	73	NTRK1	ATP8B2:exon28~NTRK1:exon8	143	NTRK2	SAXO2:exon3~NTRK2:exon9
4	NTRK1	TPM3:exon9~NTRK1:exon12	74	NTRK1	CNIH4:exon1~NTRK1:exon8	144	NTRK2	SCAPER:exon8~NTRK2:exon16
5	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon8	75	NTRK1	PLEKHA6:exon14~NTRK1:exon8	145	NTRK2	SPECC1L:exon12~NTRK2:exon13
6	NTRK1	TPM3:exon9~NTRK1:exon8	76	NTRK1	SRFBP1:exon1~NTRK1:exon8	146	NTRK2	SQSTM1:exon5~NTRK2:exon15
7	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon8	77	NTRK1	C1orf226:exon1~NTRK1:exon9	147	NTRK2	STRN:exon3~NTRK2:exon16
8	NTRK1	TPM3:exon8~NTRK1:exon8	78	NTRK1	FAM78B:exon1~NTRK1:exon9	148	NTRK2	TLE4:exon7~NTRK2:exon14
9	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon9	79	NTRK1	GP2:exon3~NTRK1:exon9	149	NTRK2	ADAMTSL1:exon2~NTRK2:exon14
10	NTRK1	TPM3:exon8~NTRK1:exon9	80	NTRK1	PIP5K1A:exon12~NTRK1:exon9	150	NTRK2	DSC3:exon16~NTRK2:exon1
11	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon9	81	NTRK1	RNF220:exon2~NTRK1:exon9	151	NTRK2	FRMD3:exon14~NTRK2:exon8
12	NTRK1	TPM3:exon8~NTRK1:exon10	82	NTRK1	STRN3:exon3~NTRK1:exon9	152	NTRK2	KANK1:exon3~NTRK2:exon14
13	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon10	83	NTRK1	TARDBP:exon6~NTRK1:exon9	153	NTRK2	CDK5RAP2:exon31~NTRK2:exon13
14	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon10	84	NTRK1	TP53:exon11~NTRK1:exon9	154	NTRK2	CTSL:exon1~NTRK2:exon15
15	NTRK1	TPM3:exon9~NTRK1:exon9	85	NTRK1	CDC42BPA:exon5~NTRK1:exon10	155	NTRK2	DAPK1:exon1~NTRK2:exon13
16	NTRK1	LMNA:exon11~NTRK1:exon11	86	NTRK1	PER3:exon14~NTRK1:exon10	156	NTRK2	CDC14B:exon4~NTRK2:exon15
17	NTRK1	LMNA:exon9~NTRK1:exon12	87	NTRK1	ATP2B2:IT2~NTRK1:exon11	157	NTRK2	FOXB2:exon1~NTRK2:exon11
18	NTRK1	LMNA:exon6~NTRK1:exon12	88	NTRK1	GOLGB1:exon6~NTRK1:exon11	158	NTRK2	TEK:exon1~NTRK2:exon15
19	NTRK1	LMNA:exon7~NTRK1:exon12	89	NTRK1	SEMA4A:exon1~NTRK1:exon11	159	NTRK3	ETV6:exon4~NTRK3:exon14
20	NTRK1	LMNA:exon8~NTRK1:exon12	90	NTRK1	ATP1B1:exon2~NTRK1:exon5	160	NTRK3	ETV6:exon5~NTRK3:exon14
21	NTRK1	LMNA:exon1~NTRK1:exon8	91	NTRK1	DTX3L:exon2~NTRK1:exon5	161	NTRK3	ETV6:exon5~NTRK3:exon15
22	NTRK1	LMNA:exon2~NTRK1:exon10	92	NTRK1	FBXO42:exon2~NTRK1:exon5	162	NTRK3	ETV6:exon6~NTRK3:exon15
23	NTRK1	LMNA:exon5~NTRK1:exon10	93	NTRK1	GRIPAP1:exon1~NTRK1:exon3	163	NTRK3	ETV6:exon4~NTRK3:exon15
24	NTRK1	LMNA:exon2~NTRK1:exon11	94	NTRK1	IQGAP3:exon27~NTRK1:exon3	164	NTRK3	EML4:exon2~NTRK3:exon14
25	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon12	95	NTRK1	NAXE:exon6~NTRK1:exon3	165	NTRK3	SQSTM1:exon5~NTRK3:exon14
26	NTRK1	TPR:exon15~NTRK1:exon12	96	NTRK1	RUSC1:exon9~NTRK1:exon3	166	NTRK3	SQSTM1:exon6~NTRK3:exon14
27	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon8	97	NTRK1	ARHGEF11:exon4~NTRK1:exon1	167	NTRK3	SQSTM1:exon5~NTRK3:exon15
28	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon9	98	NTRK1	ASH1L:exon5~NTRK1:exon1	168	NTRK3	AGBL1:exon17~NTRK3:exon14
29	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon10	99	NTRK1	GBE1:exon16~NTRK1:exon1	169	NTRK3	AGBL1:exon23~NTRK3:exon14
30	NTRK1	TPR:exon10~NTRK1:exon10	100	NTRK1	KCNN3:exon1~NTRK1:exon4	170	NTRK3	AGBL1:exon19~NTRK3:exon14
31	NTRK1	TPR:exon25~NTRK1:exon10	101	NTRK1	CPPED1:exon2~NTRK1:exon14	171	NTRK3	AGBL1:exon5~NTRK3:exon15
32	NTRK1	TPR:exon20~NTRK1:exon11	102	NTRK1	CRABP2:exon1~NTRK1:exon2	172	NTRK3	AKAP13:exon5~NTRK3:exon14
33	NTRK1	SQSTM1:exon5~NTRK1:exon12	103	NTRK1	SH2D2A:exon7~NTRK1:exon14	173	NTRK3	FOLH1B:exon12~NTRK3:exon14
34	NTRK1	SQSTM1:exon6~NTRK1:exon8	104	NTRK1	ENAH:exon1~NTRK1:exon15	174	NTRK3	ZMYM4:exon2~NTRK3:exon14
35	NTRK1	SQSTM1:exon5~NTRK1:exon9	105	NTRK1	ASPM:exon4~NTRK1:exon3	175	NTRK3	AKAP13:exon9~NTRK3:exon17

序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型
36	NTRK1	SQSTM1:exon6~NTRK1:exon10	106	NTRK2	SLC28A3:exon1~NTRK2:exon14	176	NTRK3	ADAMTS17:exon18~NTRK3:exon14
37	NTRK1	IRF2BP2:exon2~NTRK1:exon8	107	NTRK2	SLC28A3:exon2~NTRK2:exon16	177	NTRK3	ATP8A2:exon25~NTRK3:exon14
38	NTRK1	IRF2BP2:exon1~NTRK1:exon9	108	NTRK2	SLC28A3:exon18~NTRK2:exon7	178	NTRK3	ETFA:exon4~NTRK3:exon14
39	NTRK1	MEF2D:exon10~NTRK1:exon12	109	NTRK2	C4orf51:exon1~NTRK2:exon11	179	NTRK3	FGF2:exon2~NTRK3:exon14
40	NTRK1	TFG:exon7~NTRK1:exon12	110	NTRK2	ARHGAP6:exon13~NTRK2:exon13	180	NTRK3	KANK1:exon3~NTRK3:exon14
41	NTRK1	CD74:exon7~NTRK1:exon8	111	NTRK2	RPL7A:exon6~NTRK2:exon15	181	NTRK3	KRR1:exon10~NTRK3:exon14
42	NTRK1	CD74:exon6~NTRK1:exon8	112	NTRK2	TTC28:exon1~NTRK2:exon14	182	NTRK3	MRPS11:exon2~NTRK3:exon14
43	NTRK1	PEAR1:exon12~NTRK1:exon8	113	NTRK2	ARHGAP6:exon13~NTRK2:exon15	183	NTRK3	PHACTR1:exon7~NTRK3:exon14
44	NTRK1	PEAR1:exon3~NTRK1:exon2	114	NTRK2	TTC28:exon1~NTRK2:exon16	184	NTRK3	SBF2:exon1~NTRK3:exon14
45	NTRK1	SEL1L:exon1~NTRK1:exon8	115	NTRK2	GOLGA4:exon10~NTRK2:exon13	185	NTRK3	SEMA6D:exon2~NTRK3:exon14
46	NTRK1	MEF2D:exon9~NTRK1:exon8	116	NTRK2	GOLGA4:exon10~NTRK2:exon15	186	NTRK3	SLITRK6:exon2~NTRK3:exon14
47	NTRK1	EPS15:exon21~NTRK1:exon9	117	NTRK2	PRUNE2:exon16~NTRK2:exon13	187	NTRK3	SPECC1L:exon9~NTRK3:exon14
48	NTRK1	TFG:exon4~NTRK1:exon9	118	NTRK2	CUEDC1:exon1~NTRK2:exon14	188	NTRK3	STRN:exon3~NTRK3:exon14
49	NTRK1	PEAR1:exon15~NTRK1:exon10	119	NTRK2	CCDC3:exon1~NTRK2:exon13	189	NTRK3	STRN3:exon3~NTRK3:exon14
50	NTRK1	EPS15:exon23~NTRK1:exon10	120	NTRK2	BCR:exon1~NTRK2:exon11	190	NTRK3	TFAP2D:exon1~NTRK3:exon14
51	NTRK1	CD74:exon5~NTRK1:exon11	121	NTRK2	CUEDC1:exon1~NTRK2:exon15	191	NTRK3	TXNDC16:exon6~NTRK3:exon14
52	NTRK1	LRRC71:exon5~NTRK1:exon11	122	NTRK2	MLH1:exon3~NTRK2:exon12	192	NTRK3	UNC13C:exon19~NTRK3:exon14
53	NTRK1	LRRC71:exon1~NTRK1:exon5	123	NTRK2	MED27:exon2~NTRK2:exon14	193	NTRK3	ANTXR2:exon16~NTRK3:exon15
54	NTRK1	SEL1L:exon1~NTRK1:exon5	124	NTRK2	MLH1:exon3~NTRK2:exon14	194	NTRK3	IGF1R:exon1~NTRK3:exon15
55	NTRK1	LRRC71:exon10~NTRK1:exon4	125	NTRK2	ANKRD46:exon5~NTRK2:exon8	195	NTRK3	LINC00924~NTRK3:exon15
56	NTRK1	PEAR1:exon4~NTRK1:exon2	126	NTRK2	DHX57:exon13~NTRK2:exon13	196	NTRK3	RBPMS:exon5~NTRK3:exon15
57	NTRK1	ARHGEF2:exon2~NTRK1:exon12	127	NTRK2	ETV6:exon4~NTRK2:exon13	197	NTRK3	RSF1:exon1~NTRK3:exon15
58	NTRK1	SNRNP70:exon8~NTRK1:exon12	128	NTRK2	FSD1L:exon13~NTRK2:exon4	198	NTRK3	SCAPER:exon5~NTRK3:exon15
59	NTRK1	NUP210L:exon7~NTRK1:exon12	129	NTRK2	AGTPBP1:exon25~NTRK2:exon7	199	NTRK3	ADAM10:exon8~NTRK3:exon13
60	NTRK1	TRIM33:exon12~NTRK1:exon12	130	NTRK2	GAS1:exon1~NTRK2:exon16	200	NTRK3	LYSMD4:exon3~NTRK3:exon13
61	NTRK1	ZBTB7B:exon2~NTRK1:exon8	131	NTRK2	IGR (downstream KCND3)~NTRK2:exon8	201	NTRK3	TAF2:exon5~NTRK3:exon13
62	NTRK1	ZBTB7B:exon3~NTRK1:exon9	132	NTRK2	KIF5B:exon17~NTRK2:exon16	202	NTRK3	FANCI:exon29~NTRK3:exon6
63	NTRK1	ARHGEF2:exon21~NTRK1:exon10	133	NTRK2	LINC01505~NTRK2:exon14	203	NTRK3	SHISA6:exon1~NTRK3:exon6
64	NTRK1	RBPMS:exon5~NTRK1:exon10	134	NTRK2	MYC:exon1~NTRK2:exon13	204	NTRK3	ABHD17C:exon2~NTRK3:exon5
65	NTRK1	SNRNP70:exon8~NTRK1:exon11	135	NTRK2	NAA35:exon1~NTRK2:exon1	205	NTRK3	BLM:exon3~NTRK3:exon4
66	NTRK1	RIMS1:exon1~NTRK1:exon11	136	NTRK2	NACC2:exon5~NTRK2:exon11	206	NTRK3	IQGAP1:exon3~NTRK3:exon20
67	NTRK1	AHCTF1:exon33~NTRK1:exon4	137	NTRK2	NBEA:exon47~NTRK2:exon8	207	NTRK3	KHDRBS1:exon8~NTRK3:exon11
68	NTRK1	CPSF6:exon4~NTRK1:exon12	138	NTRK2	NPSR1:exon2~NTRK2:exon12	208	NTRK3	RORA:exon1~NTRK3:exon10
69	NTRK1	PRDX1:exon6~NTRK1:exon12	139	NTRK2	OPTN:exon1~NTRK2:exon13	/	/	/
70	NTRK1	SOX13:exon9~NTRK1:exon12	140	NTRK2	PTPRG:exon28~NTRK2:exon16	/	/	/

附表 2: 临床前性能研究已验证基因融合位点列表

序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型
1	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon12	44	NTRK1	CRABP2:exon1~NTRK1:exon2	87	NTRK2	MYC:exon1~NTRK2:exon13
2	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon8	45	NTRK1	ENAH:exon1~NTRK1:exon15	88	NTRK2	NAA35:exon1~NTRK2:exon1
3	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon9	46	NTRK1	FAM78B:exon1~NTRK1:exon9	89	NTRK2	OPTN:exon1~NTRK2:exon13
4	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon12	47	NTRK1	FBXO42:exon2~NTRK1:exon5	90	NTRK2	PTPRG:exon28~NTRK2:exon16
5	NTRK1	TPM3:exon9~NTRK1:exon8	48	NTRK1	GBE1:exon16~NTRK1:exon1	91	NTRK2	PTPRG:exon28~NTRK2:exon14
6	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon10	49	NTRK1	IQGAP3:exon27~NTRK1:exon3	92	NTRK2	QKI:exon6~NTRK2:exon13
7	NTRK1	TPM3:exon8~NTRK1:exon10	50	NTRK1	PER3:exon14~NTRK1:exon10	93	NTRK2	SCAPER:exon8~NTRK2:exon16
8	NTRK1	TPM3:exon8~NTRK1:exon12	51	NTRK1	PIP5K1A:exon12~NTRK1:exon9	94	NTRK2	STRN:exon3~NTRK2:exon16
9	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon8	52	NTRK1	RNF220:exon2~NTRK1:exon9	95	NTRK2	TEK:exon1~NTRK2:exon15
10	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon9	53	NTRK1	SEMA4A:exon1~NTRK1:exon11	96	NTRK2	TLE4:exon7~NTRK2:exon14
11	NTRK1	TPM3:exon9~NTRK1:exon9	54	NTRK1	SH2D2A:exon7~NTRK1:exon14	97	NTRK3	ETV6:exon5~NTRK3:exon15
12	NTRK1	LMNA:exon11~NTRK1:exon11	55	NTRK1	SOX13:exon9~NTRK1:exon12	98	NTRK3	ETV6:exon4~NTRK3:exon14
13	NTRK1	LMNA:exon9~NTRK1:exon12	56	NTRK1	SRFBP1:exon1~NTRK1:exon8	99	NTRK3	ETV6:exon5~NTRK3:exon14
14	NTRK1	LMNA:exon1~NTRK1:exon8	57	NTRK1	TARDBP:exon6~NTRK1:exon9	100	NTRK3	ETV6:exon4~NTRK3:exon15
15	NTRK1	LMNA:exon5~NTRK1:exon10	58	NTRK1	ASPM:exon4~NTRK1:exon3	101	NTRK3	EML4:exon2~NTRK3:exon14
16	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon9	59	NTRK2	SLC28A3:exon2~NTRK2:exon16	102	NTRK3	SQSTM1:exon6~NTRK3:exon14
17	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon12	60	NTRK2	SLC28A3:exon18~NTRK2:exon7	103	NTRK3	AGBL1:exon5~NTRK3:exon15
18	NTRK1	TPR:exon25~NTRK1:exon10	61	NTRK2	C4orf51:exon1~NTRK2:exon11	104	NTRK3	AGBL1:exon19~NTRK3:exon14
19	NTRK1	SQSTM1:exon5~NTRK1:exon12	62	NTRK2	ARHGAP6:exon13~NTRK2:exon15	105	NTRK3	AKAP13:exon5~NTRK3:exon14
20	NTRK1	SQSTM1:exon6~NTRK1:exon10	63	NTRK2	GOLGA4:exon10~NTRK2:exon15	106	NTRK3	AKAP13:exon9~NTRK3:exon17
21	NTRK1	CD74:exon5~NTRK1:exon11	64	NTRK2	RPL7A:exon6~NTRK2:exon15	107	NTRK3	FOLH1B:exon12~NTRK3:exon14
22	NTRK1	LRR71:exon10~NTRK1:exon4	65	NTRK2	TTC28:exon1~NTRK2:exon16	108	NTRK3	ZMYM4:exon2~NTRK3:exon14
23	NTRK1	LRR71:exon1~NTRK1:exon5	66	NTRK2	ARHGAP6:exon13~NTRK2:exon13	109	NTRK3	ABHD17C:exon2~NTRK3:exon5
24	NTRK1	PEAR1:exon4~NTRK1:exon2	67	NTRK2	GOLGA4:exon10~NTRK2:exon13	110	NTRK3	ADAM10:exon8~NTRK3:exon13
25	NTRK1	PEAR1:exon3~NTRK1:exon2	68	NTRK2	TTC28:exon1~NTRK2:exon14	111	NTRK3	ADAMTS17:exon18~NTRK3:exon14
26	NTRK1	IRF2BP2:exon1~NTRK1:exon9	69	NTRK2	PRUNE2:exon16~NTRK2:exon13	112	NTRK3	ANTXR2:exon16~NTRK3:exon15
27	NTRK1	EPS15:exon21~NTRK1:exon9	70	NTRK2	CUEDC1:exon1~NTRK2:exon14	113	NTRK3	BLM:exon3~NTRK3:exon4
28	NTRK1	MEF2D:exon10~NTRK1:exon12	71	NTRK2	CUEDC1:exon1~NTRK2:exon15	114	NTRK3	ETFA:exon4~NTRK3:exon14
29	NTRK1	TFG:exon7~NTRK1:exon12	72	NTRK2	MLH1:exon3~NTRK2:exon12	115	NTRK3	FANCI:exon29~NTRK3:exon6
30	NTRK1	MEF2D:exon9~NTRK1:exon8	73	NTRK2	MLH1:exon3~NTRK2:exon14	116	NTRK3	FGF2:exon2~NTRK3:exon14
31	NTRK1	TFG:exon4~NTRK1:exon9	74	NTRK2	CCDC3:exon1~NTRK2:exon13	117	NTRK3	IQGAP1:exon3~NTRK3:exon20
32	NTRK1	ARHGEF2:exon21~NTRK1:exon10	75	NTRK2	MED27:exon2~NTRK2:exon14	118	NTRK3	KRR1:exon10~NTRK3:exon14
33	NTRK1	SNRNP70:exon8~NTRK1:exon12	76	NTRK2	ADAMTSL1:exon2~NTRK2:exon14	119	NTRK3	LYSMD4:exon3~NTRK3:exon13
34	NTRK1	ZBTB7B:exon3~NTRK1:exon9	77	NTRK2	AGTPBP1:exon25~NTRK2:exon7	120	NTRK3	MRPS11:exon2~NTRK3:exon14
35	NTRK1	AHCTF1:exon33~NTRK1:exon4	78	NTRK2	ANKRD46:exon5~NTRK2:exon8	121	NTRK3	PHACTR1:exon7~NTRK3:exon14
36	NTRK1	NUP210L:exon7~NTRK1:exon12	79	NTRK2	CDC14B:exon4~NTRK2:exon15	122	NTRK3	RBPMS:exon5~NTRK3:exon15

序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型
37	NTRK1	RIMS1:exon1~NTRK1:exon11	80	NTRK2	CTSL:exon1~NTRK2:exon15	123	NTRK3	RORA:exon1~NTRK3:exon10
38	NTRK1	ASH1L:exon5~NTRK1:exon1	81	NTRK2	DAPK1:exon1~NTRK2:exon13	124	NTRK3	RSF1:exon1~NTRK3:exon15
39	NTRK1	ATP8B2:exon28~NTRK1:exon8	82	NTRK2	DSC3:exon16~NTRK2:exon1	125	NTRK3	SCAPER:exon5~NTRK3:exon15
40	NTRK1	C1orf226:exon1~NTRK1:exon9	83	NTRK2	FRMD3:exon14~NTRK2:exon8	126	NTRK3	SEMA6D:exon2~NTRK3:exon14
41	NTRK1	CNIH4:exon1~NTRK1:exon8	84	NTRK2	FSD1L:exon13~NTRK2:exon4	127	NTRK3	SLITRK6:exon2~NTRK3:exon14
42	NTRK1	CPPED1:exon2~NTRK1:exon14	85	NTRK2	GAS1:exon1~NTRK2:exon16	128	NTRK3	TXNDC16:exon6~NTRK3:exon14
43	NTRK1	CPSF6:exon4~NTRK1:exon12	86	NTRK2	KIF5B:exon17~NTRK2:exon16	/	/	/

附表 3: 临床试验已验证基因融合位点列表

序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型	序号	基因	融合亚型
1	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon12	35	NTRK1	PEAR1:exon12~NTRK1:exon8	69	NTRK2	FOXB2:exon1~NTRK2:exon11
2	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon8	36	NTRK1	EPS15:exon21~NTRK1:exon9	70	NTRK2	KANK1:exon3~NTRK2:exon14
3	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon9	37	NTRK1	SEL1L:exon1~NTRK1:exon8	71	NTRK2	IGR (downstream KCND3)~NTRK2:exon8
4	NTRK1	TPM3:exon9~NTRK1:exon8	38	NTRK1	TFG:exon7~NTRK1:exon12	72	NTRK2	LINC01505~NTRK2:exon14
5	NTRK1	TPM3:exon8~NTRK1:exon9	39	NTRK1	EPS15:exon23~NTRK1:exon10	73	NTRK2	NACC2:exon5~NTRK2:exon11
6	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon12	40	NTRK1	SEL1L:exon1~NTRK1:exon5	74	NTRK2	NBEA:exon47~NTRK2:exon8
7	NTRK1	TPM3:exon8~NTRK1:exon10	41	NTRK1	ARHGFE2:exon2~NTRK1:exon12	75	NTRK2	NPSR1:exon2~NTRK2:exon12
8	NTRK1	TPM3:exon6~NTRK1:exon8	42	NTRK1	SNRNP70:exon8~NTRK1:exon11	76	NTRK2	SAXO2:exon3~NTRK2:exon9
9	NTRK1	TPM3:exon10~NTRK1:exon10	43	NTRK1	ZBTB7B:exon2~NTRK1:exon8	77	NTRK2	SPECC1L:exon12~NTRK2:exon13
10	NTRK1	TPM3:exon9~NTRK1:exon12	44	NTRK1	RBPMS:exon5~NTRK1:exon10	78	NTRK2	SQSTM1:exon5~NTRK2:exon15
11	NTRK1	TPM3:exon8~NTRK1:exon8	45	NTRK1	TRIM33:exon12~NTRK1:exon12	79	NTRK3	ETV6:exon5~NTRK3:exon15
12	NTRK1	LMNA:exon2~NTRK1:exon11	46	NTRK1	ARHGFE11:exon4~NTRK1:exon1	80	NTRK3	ETV6:exon4~NTRK3:exon14
13	NTRK1	LMNA:exon9~NTRK1:exon12	47	NTRK1	ATP1B1:exon2~NTRK1:exon5	81	NTRK3	ETV6:exon5~NTRK3:exon14
14	NTRK1	LMNA:exon1~NTRK1:exon8	48	NTRK1	ATP2B2-IT2~NTRK1:exon11	82	NTRK3	ETV6:exon6~NTRK3:exon15
15	NTRK1	LMNA:exon2~NTRK1:exon10	49	NTRK1	CDC42BPA:exon5~NTRK1:exon10	83	NTRK3	EML4:exon2~NTRK3:exon14
16	NTRK1	LMNA:exon6~NTRK1:exon12	50	NTRK1	DTX3L:exon2~NTRK1:exon5	84	NTRK3	SQSTM1:exon5~NTRK3:exon14
17	NTRK1	LMNA:exon7~NTRK1:exon12	51	NTRK1	GOLGB1:exon6~NTRK1:exon11	85	NTRK3	SQSTM1:exon6~NTRK3:exon14
18	NTRK1	LMNA:exon8~NTRK1:exon12	52	NTRK1	GP2:exon3~NTRK1:exon9	86	NTRK3	SQSTM1:exon5~NTRK3:exon15
19	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon10	53	NTRK1	GRIPAP1:exon1~NTRK1:exon3	87	NTRK3	AGBL1:exon17~NTRK3:exon14
20	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon9	54	NTRK1	KCNN3:exon1~NTRK1:exon4	88	NTRK3	AGBL1:exon23~NTRK3:exon14
21	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon8	55	NTRK1	NAXE:exon6~NTRK1:exon3	89	NTRK3	ATP8A2:exon25~NTRK3:exon14
22	NTRK1	TPR:exon21~NTRK1:exon12	56	NTRK1	PLEKHA6:exon14~NTRK1:exon8	90	NTRK3	IGF1R:exon1~NTRK3:exon15
23	NTRK1	TPR:exon10~NTRK1:exon10	57	NTRK1	PRDX1:exon6~NTRK1:exon12	91	NTRK3	KANK1:exon3~NTRK3:exon14
24	NTRK1	TPR:exon15~NTRK1:exon12	58	NTRK1	RUSC1:exon9~NTRK1:exon3	92	NTRK3	KHDRBS1:exon8~NTRK3:exon11
25	NTRK1	TPR:exon20~NTRK1:exon11	59	NTRK1	STK32C:exon2~NTRK1:exon12	93	NTRK3	LINC00924~NTRK3:exon15
26	NTRK1	SQSTM1:exon5~NTRK1:exon12	60	NTRK1	STRN3:exon3~NTRK1:exon9	94	NTRK3	SBF2:exon1~NTRK3:exon14
27	NTRK1	SQSTM1:exon5~NTRK1:exon9	61	NTRK1	TP53:exon11~NTRK1:exon9	95	NTRK3	SHISA6:exon1~NTRK3:exon6
28	NTRK1	SQSTM1:exon6~NTRK1:exon8	62	NTRK1	YTHDF2:exon4~NTRK1:exon12	96	NTRK3	SPECC1L:exon9~NTRK3:exon14
29	NTRK1	IRF2BP2:exon1~NTRK1:exon9	63	NTRK2	SLC28A3:exon2~NTRK2:exon16	97	NTRK3	STRN:exon3~NTRK3:exon14
30	NTRK1	IRF2BP2:exon2~NTRK1:exon8	64	NTRK2	SLC28A3:exon1~NTRK2:exon14	98	NTRK3	STRN3:exon3~NTRK3:exon14
31	NTRK1	CD74:exon7~NTRK1:exon8	65	NTRK2	BCR:exon1~NTRK2:exon11	99	NTRK3	TAF2:exon5~NTRK3:exon13
32	NTRK1	CD74:exon6~NTRK1:exon8	66	NTRK2	CDK5RAP2:exon31~NTRK2:exon13	100	NTRK3	TFAP2D:exon1~NTRK3:exon14
33	NTRK1	LRRC71:exon5~NTRK1:exon11	67	NTRK2	DHX57:exon13~NTRK2:exon13	101	NTRK3	UNC13C:exon19~NTRK3:exon14
34	NTRK1	PEAR1:exon15~NTRK1:exon10	68	NTRK2	ETV6:exon4~NTRK2:exon13	/	/	/