

OncoD
肿瘤用药基因检测 报告

目录

CONTENT

报告正文

基本信息
检测小结
靶向药物提示
基因组变异检测结果

检测结果解析

重要靶向药物相关基因检测结果及解析
基因组变异及靶向药物解析
基因组变异解析
化疗药物检测结果及解析

附录

基因检测列表
质控结果
参考文献
检测方法说明



扫码查验 报告真伪

报告正文

■ 基本信息

受检者信息	样本信息	送检信息
姓名：徐梦蛟	样本编号：200045835	送检单位：-
性别：男	样本类型：血液	送检医生：-
出生年月：1940-08	样本采集日期：2020-12-24	送检项目：OncoD-P1021B
身份证/护照：310102*****	样本接收日期：2020-12-26	
联系电话：17701756132	报告日期：2020-12-31	
临床诊断：肺癌，脑转移；家族史：不详		
治疗史：无		

■ 检测小结

基于二代测序技术，检测与肿瘤发生发展相关的 1021 个基因的四种类型（包括点突变、小片段的插入缺失、拷贝数变异和目前已知的融合基因）变异。

检测范围	检测结果及意义
1. 体细胞变异：312 个基因的全部外显子区，38 个基因的内含子、启动子或融合断点区域，709 个基因的部分外显子区	检出 10 个变异，其中 1 个与靶向药物相关
2. 胚系变异：与靶向药物密切相关的 11 个基因的全部外显子区	检出 0 个变异，其中 0 个与靶向药物相关

靶向药物提示

基因组变异	突变频率/ 拷贝系数/ 胚系变异	提示敏感		提示耐药/慎重选择	研究结论不一致
		FDA/NMPA/其他机构批准	临床试验	FDA/NMPA/其他机构批准	FDA/NMPA/其他机构批准
EGFR p.E746_A750del (EX19)	8.1%	阿法替尼*(A 级) 达可替尼*(A 级) 厄洛替尼*(A 级) 吉非替尼*(A 级) 埃克替尼*(A 级) 奥希替尼*(A 级)	Nazartinib(C 级) AZD3759(D 级)	-	-

注：

1. 本报告所列举的药物或基因变异并未按照基因或者药物的重要性排序，具体决策需参照临床实际。
2. 标红为匹配癌种中获批的药物。
3. 变异与药物敏感性的证据等级根据 AMP/ASCO/CAP 发布的癌症变异解读指南（PMID: 27993330）共分为四个等级：A 级（被 FDA 批准于特定癌症类型或收录入专业临床指南）；B 级（较大规模的临床研究结果证实，且取得临床专家共识）；C 级（FDA 或其他专业机构批准于其他癌症类型；或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、或者是少数案例报道支持）。
4. 抗血管类靶向药物通过抑制肿瘤血管形成而控制肿瘤生长，其临床应用不依赖于基因检测结果。
5. "-": 本次检测未发现相关变异/药物。
6. 药物获批信息：

*阿法替尼，2013 年 7 月 12 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 19 号外显子缺失或 21 号外显子（L858R）突变的转移性非小细胞肺癌的一线治疗。2018 年 1 月 12 日 FDA 批准用于治疗携带非耐药性 EGFR 突变转移性非小细胞肺癌的一线治疗。

*达可替尼，2018 年 9 月 28 日 FDA 批准用于具有 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。

*厄洛替尼，2004 年 11 月 8 日 FDA 批准用于治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌；2005 年 11 月 2 日 FDA 批准联合吉西他滨用于治疗不可切除或转移性胰腺癌；2013 年 5 月 14 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 19 号外显子缺失或 21 号外显子（L858R）突变的非小细胞肺癌一线治疗。

*吉非替尼，2015 年 7 月 13 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 19 号外显子缺失或 21 号外显子（L858R）突变的转移非小细胞肺癌一线治疗；2003 年 5 月 5 日 FDA 批准用于治疗晚期或转移性非小细胞肺癌。

*埃克替尼，2014 年 11 月 13 日 NMPA 批准用于一线治疗 EGFR 基因敏感突变晚期 NSCLC 患者。

*奥希替尼，2018 年 4 月 19 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 EX19 缺失或 EX21 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗；2015 年 11 月 13 日 FDA 批准用于具有 EGFR 基因 T790M 突变的非小细胞肺癌。

基因组变异检测结果

1. 体细胞变异

1.1 点突变，小片段的插入缺失检测结果

基因	转录本	碱基改变	氨基酸改变	功能区域	突变频率
<i>PPM1D</i>	NM_003620.3	c.1527C>A	p.D509E	EX6	12.2%
<i>CDH1</i>	NM_004360.3	c.953C>T	p.T318I	EX7	11.8%
<i>FAM5C</i>	NM_199051.1	c.1273T>C	p.S425P	EX8	11.6%
<i>PTEN</i>	NM_000314.4	c.209+1_209+4delGTAA	.	IVS3	10.8%
<i>EGFR</i>	NM_005228.3	c.2235_2249delGGAATT AAGAGAAGC	p.E746_A750del	EX19	8.1%
<i>INPP4B</i>	NM_001101669.1	c.1043G>C	p.R348T	EX14	1.6%
<i>INPP4B</i>	NM_001101669.1	c.1000G>C	p.E334Q	EX14	1.5%
<i>FAT2</i>	NM_001447.2	c.384G>T	p.L128F	EX1	1.2%
<i>ERBB4</i>	NM_005235.2	c.3769G>C	p.D1257H	EX28	0.9%
<i>FAT1</i>	NM_005245.3	c.12937C>G	p.P4313A	EX25	0.5%

1.2 拷贝数变异检测结果

基因	转录本	变异类型	功能区域	拷贝系数
-	-	-	-	-

1.3 融合基因检测结果

基因	转录本	变异类型	功能区域	突变频率
-	-	-	-	-

注：

1. "-"表示本次检测未发现相关变异
2. 上表仅列出重要基因编码区功能性变异
3. 突变频率指等位基因检测过程中，发现该位点突变型占野生型和突变型总和的比例。例如，突变频率 10% 表示该位点 10%为突变型和 90%为野生型。
4. 拷贝系数正常值为 1。
5. 研究表明，外周血游离 DNA 突变频率/拷贝数变异与肿瘤病灶组织 DNA 的突变频率/拷贝数变异可能不呈线性相关。

2. 胚系变异

2.1 胚系变异检测结果

基因	转录本	碱基改变	氨基酸改变	功能区域	纯合/杂合	变异意义
-	-	-	-	-	-	-

注：

1. "-"表示本次检测未发现相关变异。
2. 上表仅报告致病突变和疑似致病突变，不报告临床意义未明变异、疑似良性变异和良性变异。
3. 变异的临床意义判断解读规则参考美国医学遗传学和基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）相关指南。

2.2 BCL2L11 多态性检测结果

基因	检测内容	转录本	检测结果
BCL2L11	2号内含子 2903bp 缺失多态性	NM_138578.1	野生型

注：

2015 CSCO 关于 EGFR-TKI 耐药处理共识指出，治疗前应检测 EGFR 突变型肺癌的 BCL2L11 (BIM) 多态性。研究显示，存在 BCL2L11 2 号内含子胚系多态性缺失的非小细胞肺癌患者接受 EGFR-TKI 治疗的 PFS 可能会缩短 (PMID: 24737648 ; 24736070)。

检测人： 樊玉星

日期： 2020-12-26

复核人： 陈蓉蓉

日期： 2020-12-31

检测结果解析

重要靶向药物相关基因检测结果及解析

1. 检测结果

基因	检测内容	检测结果(频率/拷贝系数)
EGFR	外显子 18	-
	外显子 19	p.E746_A750del(8.1%)
	外显子 20 (包括 T790M)	-
	外显子 21	-
ERBB2(HER2)	扩增	-
	突变	-
ALK	重排	-
ROS1	重排	-
MET	扩增	-
	14 号外显子跳跃	-
RET	重排	-
BRAF	密码子 600	-
KIT	外显子 9	-
	外显子 11	-
	外显子 13	-
	外显子 17	-
PDGFRA	外显子 12	-
	外显子 18	-
BRCA1	突变	-
BRCA2	突变	-
KRAS	密码子 12/13/59/61/117/146	-
	其他位点突变	-
NRAS	密码子 12/13/59/61/117/146	-
	其他位点突变	-
PIK3CA	突变	-
FGFR2	重排	-
	突变	-
FGFR3	重排	-
	突变	-
NTRK1	重排	-
NTRK2	重排	-
NTRK3	重排	-
IDH1	突变	-

注：

- “-” 表示本次检测未发现与靶向用药相关的变异。
- 以上基因检测范围涵盖但不限于上表中列出的检测内容。
- 变异详情，可查看基因变异检测结果。

	NRAS 突变皮肤黑色素瘤接受免疫治疗后进展的患者推荐使用 Binimetinib——皮肤黑色素瘤 NCCN 指南.2020
KIT	KIT 基因激活突变的黑色素瘤患者推荐伊马替尼——黑色素瘤 NCCN 指南.2020
	KIT 基因激活突变（如 11 号和 9 号外显子突变）的胃肠道间质瘤患者推荐伊马替尼——软组织肉瘤 NCCN 指南.2020
PDGFRA	PDGFRA 激活突变（D842V 除外）的胃肠道间质瘤患者推荐伊马替尼，具有 PDGFRA D842V 突变的胃肠道间质瘤患者推荐达沙替尼，具有 PDGFRA 外显子 18 突变（包括 PDGFRA D842V 突变）的胃肠道间质瘤患者推荐 Avapritinib——软组织肉瘤 NCCN 指南.2020
BRCA1/2	BRCA1/2 基因胚系突变的乳腺癌患者推荐奥拉帕利和 Talazoparib——乳腺癌 NCCN 指南.2020
	BRCA1/2 基因胚系和/或体细胞突变的卵巢癌,输卵管癌,原发性腹膜癌患者推荐奥拉帕利和 Rucaparib，HRD 阳性（有害或疑似有害 BRCA 突变或者基因组不稳定）卵巢癌,输卵管癌,原发性腹膜癌患者推荐 Niraparib——卵巢癌 NCCN 指南.2020
	携带已知的 BRCA1/2 或 PALB2 突变的患者可使用 FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX 方案或吉西他滨联合顺铂±序贯放疗，携带 BRCA1/2 胚系致病突变患者可考虑使用奥拉帕利用于维持治疗——胰腺癌 NCCN 指南.2020
	携带 BRCA1/2 致病突变（胚系或体系）患者推荐 Rucaparib——前列腺癌 NCCN 指南.2020
NTRK	NTRK 基因重排的非小细胞肺癌、结直肠癌、黑色素瘤、肉瘤、头颈部癌等患者推荐 Larotrectinib 和 Entrectinib——NCCN 指南.2019 和 2020
PIK3CA	PIK3CA 突变的 HER2 阴性患者可使用氟维司群联合 Alpelisib——乳腺癌 NCCN 指南.2020
FGFR2	FGFR2/3 基因组变异（含重排和激活突变）的膀胱癌患者推荐使用 Erdafitinib——膀胱癌 NCCN 指南.2020
FGFR3	FGFR2 重排的胆管癌患者推荐 Pemigatinib——肝胆肿瘤 NCCN 指南.2020
IDH1	携带 IDH1 突变的胆管癌患者推荐 Ivosidenib——肝胆肿瘤 NCCN 指南.2020

II 基因组变异及靶向药物解析

1. 提示敏感的靶向药物

基因组变异	药物	详细解析
<p><i>EGFR</i></p> <p>c.2235_2249del GGAATTAAGA GAAGC p.E746_A750de l</p>	<p>阿法替尼</p> <p>厄洛替尼</p> <p>吉非替尼</p> <p>埃克替尼</p> <p>达可替尼</p> <p>奥希替尼</p> <p>Nazartinib</p> <p>AZD3759</p>	<p>基因解析：EGFR 基因编码人类表皮生长因子受体，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 MAPK，PI3K 和 JNK 通路等，诱导细胞增殖，分化等。</p> <p>变异解析：EGFR c.2235_2249delGGAATTAAGAGAAGC(p.E746_A750del)为缺失突变，该变异导致 EGFR 基因编码蛋白的部分氨基酸缺失。该突变在 COSMIC 数据库中有 1120 次记载，在肺癌、唾液腺肿瘤、上消化道肿瘤中检出；在 MSK 万人癌症基因组中有 72 次记载，在非小细胞肺癌、小细胞肺癌中检出。19 号外显子缺失(LREA 序列的保守缺失 见于 45%的 EGFR 突变患者)和 L858R(见于 40%的 EGFR 突变患者)是 EGFR 基因最常见的突变，其余突变（如 G719、S768I 等）较为罕见(约见 10%的 EGFR 突变患者)。</p> <p>靶向药物解析：</p> <p>阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼</p> <p>阿法替尼是 EGFR 和 ERBB2 酪氨酸激酶不可逆的双重抑制剂。FDA 批准用于 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌。厄洛替尼是靶向 EGFR 酪氨酸激酶活性抑制剂，FDA 批准其用于非小细胞肺癌及胰腺癌。吉非替尼是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，FDA 批准用于携带 EGFR 突变的非小细胞肺癌。埃克替尼是一种 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，NMPA 批准用于携带 EGFR 突变的非小细胞肺癌。</p> <p>非小细胞肺癌 NCCN 指南指出，吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼对 EGFR 敏感型突变有效，包括 19 号外显子缺失/插入突变、21 号外显子突变(L858R、L861)、18 号外显子突变(G719)以及 20 号外显子突变(S768I)。 在一项临床 III 期研究中，使用吉非替尼治疗不吸烟和轻度吸烟的东亚肺癌患者，卡铂/紫杉醇作为对照研究。在 261 例 EGFR 阳性突变患者中，140 例为 19 号外显子缺失突变，111 例为 L858R 突变。与对照组相比，EGFR 阳性突变患者的 PFS 有明显的提高(HR 为 0.48, 95% CI, 0.36-0.64, P<0.001; PFS 为 9.5 VS 6.3 个月)，其中 19 号外显子缺失的肺癌患者的风险系数(HR)为 0.38(95% CI, 0.26-0.56)，ORR 为 84.8%(PMID: 21670455)。 在一项临床 III 期研究中，使用厄洛替尼对 57 例含有 EGFR 基因 19 号外显子缺失突变的 NSCLC 患者进行治疗，同时以 58 例 EGFR 基因 19 号外显子缺失突变患者使用标准化疗做对照。研究结果表明，使用厄洛替尼治疗组的风险系数(HR)为 0.30 (95% CI 0.18–0.50; p<0.0001)，中位 PFS 为 11 个月，而对照组的中位 PFS 只有 4.6 个月 (PMID:22285168)。 一项临床 III 期试验研究结果表明，存在 L858R、19 号外显子缺失突变的非小细胞肺癌患者，接受阿法替尼治疗的 ORR 为 61%，PFS 为 13.6 个月 (PMID: 23816960)。 另一项埃克替尼 vs 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床 III 期试验研究结果表明，EGFR 突变组的 ORR，埃克替尼 vs 吉非替尼分别为 62.1%和 53.8%(PMID: 23948351)。 有临床研究显示，对于脑转移患者，厄洛替尼在患者脑脊液中的浓度和扩散速度都要高于吉非替尼(PMID: 22806307)。 RELAY III 期临床研究中，共招募 449 例携带 EGFR19del 或 L858R 突变的未治疗的转移性 NSCLC 患者，</p>

224 例接受雷莫芦单抗 +厄洛替尼治疗, 225 例接受安慰剂+厄洛替尼治疗作为对照; 在中位随访时间为 20.7 个月时, 联合组 vs 对照组的 整体 PFS 为 19.4 vs 12.4 个月, 其中 EX19 del 亚组的 PFS 为 19.6 vs 12.5 个月, L858R 亚组的 PFS 为 19.4 vs 11.2 个月, ORR 为 76% vs 75%; 雷莫芦单抗 与 厄洛替尼联合治疗显示了更好的无进展生存 (PMID: 31591063; NCT02411448)。NEJ026 Ⅲ期临床研究显示, 112 例 NSCLC 患者接受贝伐珠单抗 +厄洛替尼 治疗, 112 例接受安慰剂+厄洛替尼治疗作为对照; 联合组 vs 对照组的 PFS 为 16.9 vs 13.3 个月, 其中 EX19 del 亚组的 PFS 为 16.6 vs 12.4 个月, L858R 亚组的 PFS 为 17.4 vs 13.1 个月, ORR 为 72.3% vs 62.1%; 贝伐珠单抗 联合厄洛替尼治疗可提高 PFS (PMID: 30975627)。

达可替尼

达可替尼是一种不可逆的泛 Erbb 受体酪氨酸激酶抑制剂, FDA 批准用于具有 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗。

非小细胞肺癌 NCCN 指南推荐达可替尼用于携带 EGFR 敏感突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗。在一项涉及 89 人的针对非小细胞肺癌的临床 II 期试验中, 45 例携带 EGFR 基因 19 或 21 号外显子突变, 总体 4 个月无疾病进展生存期患者达 76.8%, EGFR 突变组为 95.5% (PMID: 25456362)。在一项涉及 346 人的针对 EGFR 突变 (19 del/ L858R) 非小细胞肺癌的临床 III 期试验中 (ARCHER 1050), 170 例接受达可替尼治疗, 176 例接受 吉非替尼治疗; 达可替尼 vs 吉非替尼的临床研究显示, 达可替尼组中位 PFS 16.3 个月、中位 OS 34.2 个月、ORR 77.1%、中位 DoR 为 16.6 个月; 吉非替尼组中位 PFS 9.3 个月、中位 OS 29.1 个月、ORR 72.7%、中位 DoR 为 8.3 个月; 因此对 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌患者进行一线治疗时, 达可替尼治疗优于吉非替尼治疗 (2019 ESMO Abstract 480P; NCT01774721)。

奥希替尼

奥希替尼 (AZD9291) 是一种口服的、不可逆的、第三代 EGFR-TKI。FDA 批准用于治疗 EGFR 基因 T790M 突变的非小细胞肺癌患者, 以及 EGFR 基因 EX19 缺失或 EX21 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗。

非小细胞肺癌 NCCN 指南推荐奥希替尼用于携带 EGFR 敏感突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗。一项最新的奥希替尼用于 EGFR 阳性非小细胞肺癌患者一线治疗的临床研究中, 在数据截止时 (2016 年 11 月 1 日), 中位随访时间为 19.1 个月, 80mg 奥希替尼治疗组的总的 ORR 为 67% (95%CI, 47%-83%), 160mg 组为 87% (95%CI, 69%-96%), 所有剂量组总的 ORR 为 77% (95%CI, 64%-87%)。80mg 组中位 PFS 为 22.1 个月 (95%CI, 13.7-30.2 个月), 160mg 组为 19.3 个月 (95%CI, 13.7-26.0 个月), 剂量汇总后的中位 PFS 为 20.5 个月 (95%CI, 15.0~26.1 个月)。疾病进展后采集血浆标本的 38 名患者中, 50% 的患者没有检测到循环肿瘤 DNA, 19 名患者中有 9 名存在可能的耐药机制, 包括 MET 扩增 (n=1), EGFR 和 KRAS 扩增 (n=1), MEK1、KRAS 或 PIK3CA 突变 (每种突变 n=1)、EGFR C797S 突变 (n=2)、JAK2 突变 (n=1)、HER2 外显子 20 插入 (n=1)。未检测到获得性 EGFR T790M 突变 (PMID: 28841389)。在动物试验中, 奥希替尼透过血脑屏障的能力明显强于吉非替尼和阿法替尼 (PMID: 27435396)。一项临床 II 期试验中招募了 6 例携带 EGFR 19del/L858R 突变的

具有软脑膜癌病的肺腺癌患者，接受奥希替尼治疗，PFS 为 3.7 个月，OS 为 6 个月，4 例患者取得神经学缓解，3 例取得放射学缓解，奥希替尼的脑脊液（CSF）渗透率达到 $1.2 \pm 0.5\%$ （2019 WCLC Abstract EP1.01-13）。在 III 期的 FLAURA 研究中，共招募了 556 例带有 EGFR 19del 和 L858R 的未经治疗的晚期 NSCLC 患者，279 例患者接受 80mg 奥希替尼治疗、276 例患者接受 250mg 吉非替尼或 150mg 厄洛替尼治疗作为对照，奥希替尼组与对照组的中位 OS 为 (38.6 vs 31.8) 个月。对于 3 级以上副作用率，奥希替尼组和对照组分别为 42% 和 47%，接受奥希替尼治疗的患者比接受 EGFR-TKI 治疗的患者总体生存时间更长（2019 ESMO Abstract LBA16 ; PMID: 31751012 ; NCT02296125）

Nazartinib

Nazartinib (EGF816) 为第三代 EGFR-TKI，针对 EGFR 突变（包括 T790M 突变），目前 Nazartinib 正在开展临床试验。

临床 II 期试验将 Nazartinib 用于未经治疗的携带 EGFR 19del 或者 L858R 突变的晚期非小细胞肺癌患者，共 45 例患者入组（18 例患者具有基线脑转移，56% 携带 19del 突变，40% 携带 L858R 突变，4% 携带 EGFR 其他突变），ORR 为 64%（29/45），包括 1 例 CR，6 个月 DoR 为 91%（27/29），DCR 为 93%，6 个月 PFS 率和 OS 率分别为 83% 和 95%；可评估的 17 例基线脑转移患者中，9 例脑部病灶消退，另外 27 例非基线脑转移患者中，1 例发展成脑转移，结果表明，Nazartinib 治疗 EGFR 突变的 NSCLC 患者具有可观的疗效（2018 ESMO Abstract LBA61）。Nazartinib 联合曲美替尼用于治疗携带 EGFR 激活突变 NSCLC 患者的临床试验正在开展（NCT03516214）。

AZD3759

AZD3759 是一种有效的，具有口服活性的，中枢神经系统-渗透性 EGFR 抑制剂，目前 AZD3759 正在临床试验中。

体外研究显示，在 H3255(L858R) 细胞中，AZD3759 可抑制 EGFR 磷酸化，AZD3759 对 pEGFR 通路和 EGFR 突变的细胞 PC-9(Exon 19Del) 和 H3255 的增殖表现出抑制作用，对 H838(EGFR 野生型) 细胞增殖没有抑制活性；体内研究显示，AZD3759 在脑转移性 PC-9 (Exon19Del) 模型中显示出显著的剂量依赖性抗肿瘤作用 (PMID:26313252)。在一项 AZD3759 用于治疗脑转移非小细胞肺癌患者的临床 I 期研究中，18 例携带 EGFR 突变的 EGFR-TKI 既往治疗患者中，10 例和 8 例分别接受 300 和 200 mg BID AZD3759，200mg 组 AZD3759 耐受性更好，常见不良反应包括皮炎和腹泻；17 例可评估患者中，9 例 LM 核磁共振成像稳定/缓解，3 例 BM 损伤的患者中 2 例获得确认/未确认的 CNS 部分缓解，18 例可评估颅内损伤患者中，6 例(33%) 已确认颅内损伤稳定，3 例脑脊液中肿瘤细胞被清除。该临床试验仍在开展中 (2017 ASCO Abstract 2069 ; NCT02228369)。BLOOM 研究结果表明，AZD3759 也具有良好的颅内抗肿瘤活性，一组采用 AZD3759，另一组采用每日双剂量 160mg 奥希替尼来治疗 T790M 阳性的 LM 非小细胞肺癌患者；在 AZD3759 队列研究中，脑转移患者的 ORR 52%(11/21)，而奥希替尼队列研究中，LM 患者的 ORR 为 33%(7/21) (PMID: 31285867)。

功能性预测软件 SIFT 显示无害，PolyPhen-2 显示无害，预测结果仅供参考。

II 质控结果

质控指标		质控结果	质控标准
DNA 质量评估	DNA 总量 (ng) ¹	70	≥15
	DNA 等级 ²	1	1-2 级
文库质量评估	样本文库总量 (ng) ³	2897	≥500
测序质量评估	碱基质量≥Q30 占比 ⁴	92%	≥80%
	平均测序深度 ⁵	8053	≥4000
	0.2 倍平均深度以上碱基比例 ⁶	100%	≥90%
	基因组比对率 ⁷	100%	≥90%
	样本配对一致性 ⁸	99%	≥90%
质控结果总体解析		合格	

注：

1. DNA 总量 (ng)：送检样本提取的 DNA 总量，不同样本类型具有不同的标准。
2. DNA 等级：根据提取 DNA 总量及 DNA 片段大小将 DNA 划分为 1/2/3/4 四个等级，1-2 级别样本质量较好，3 级样本质量稍差检测失败率较高，4 级样本不能满足检测要求。
3. 样本文库总量 (ng)：DNA 片段经过接头连接和 PCR 扩增富集引入标签后的中间产物总量。
4. 碱基质量≥Q30 占比：送检样本测序数据中碱基质量能达到 Q30 及以上（表示碱基识别错误的概率低于 0.1%，即碱基识别正确率超过 99.9%）的比例。
5. 平均测序深度：目标区域内各个碱基被测序读段的平均次数。
6. 0.2 倍平均深度以上碱基比例：测序深度达到 0.2 倍平均深度以上碱基比例，反映覆盖均一性。
7. 基因组比对率：可以比对到人类基因组上的读段占比。
8. 样本配对一致性：利用配对样本间相同纯合 SNP 评估配对样本一致性。无对照样本时，此项无法评估，不参与质控结果总体解析判断。
9. 质控结果总体解析：结合以上参数进行综合评估，分为合格、预警、不合格三个等级，其中一项为预警或不合格时，总体质量评估为预警或不合格。样本质控为预警或不合格时，均会影响检测的准确性和敏感性。不同样本类型有不同的质控标准。

参考文献

1. PMID: 27993330 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.
2. PMID: 24737648 The Bim deletion polymorphism clinical profile and its relation with tyrosine kinase inhibitor resistance in Chinese patients with non-small cell lung cancer.
3. PMID: 24736070 Clinical significance of BIM deletion polymorphism in non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation.
4. 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).
5. 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.
6. PMID: 23816960 Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.
7. PMID: 23948351 Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial.
8. PMID: 22806307 Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer.
9. PMID: 31591063 Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial
10. NCT02411448 A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Previously Untreated Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC (RELAY)
11. PMID: 30975627 Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial
12. PMID: 25456362 Dacomitinib as first-line treatment in patients with clinically or molecularly selected advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, phase 2 trial.
13. 2019 ESMO Abstract 480P Safety and efficacy of dacomitinib for EGFR+ NSCLC in the subgroup of Asian patients from ARCHER 1050
14. NCT01774721 ARCHER-1050 A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC (ARCHER 1050).
15. PMID: 28841389 Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.
16. PMID: 27435396 Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity.
17. 2019 WCLC Abstract EP1.01-13 A Phase 2 Trial Assessing Osimertinib Activity Against Leptomeningeal Carcinomatosis in EGFR-Mutant Lung Cancer
18. 2019 ESMO Abstract LBA16 Osimertinib provides longer overall survival than a comparator EGFR tyrosine kinase inhibitor in EGFR mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer
19. PMID: 31751012 Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC
20. NCT02296125 AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer
21. 2018 ESMO Abstract LBA61 Phase II results for single-agent nazartinib (EGF816) in adult patients (pts) with treatment-naïve EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC).

22. NCT03516214 EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations (EATON).
23. PMID: 26313252 Discovery and Evaluation of Clinical Candidate AZD3759, a Potent, Oral Active, Central Nervous System-Penetrant, Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor.
24. 2017 ASCO Abstract 2069 Phase I study (BLOOM) of AZD3759, a BBB penetrable EGFR inhibitor, in EGFRm NSCLC patients with leptomeningeal metastasis (LM) who progressed after other anti-cancer therapy.
25. NCT02228369 Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (BLOOM).
26. PMID: 31285867 Standard dose osimertinib for erlotinib refractory T790M-negative EGFR-mutant non-small cell lung cancer with leptomeningeal disease
27. PMID: 16187281 Somatic mutations of the ERBB4 kinase domain in human cancers.

II 检测方法说明

OncoD-P1021B 采用高通量基因测序平台,对 312 个基因的全部外显子区、38 个基因的内含子、启动子或融合断点区域、709 基因的编码区域进行目标区域捕获高深度测序(其中血浆游离 DNA 检测结合吉因加医学检验实验室自主研发的 ER-Seq 检测方法),对肿瘤基因四种变异类型(包括点突变、小片段的插入缺失、拷贝数变异和目前已知的融合基因)进行检测,结果得到卫生部临床检测中心室间质评满分评价,兼具准确性与全面性,提供最全面可信的检测结果。

局限性:

1. 本检测只适用于检测特定肿瘤基因的DNA水平的变异,不涉及蛋白质、RNA水平。
2. 血浆中循环DNA源自病灶部位细胞释放入血液,并非所有病变细胞的变异都能释放入血,因此血浆中可检测到的变异可能无法完全反映病灶部位全部细胞变异情况。
3. 部分患者不存在明确的靶向药物对应的基因突变,所以并非所有受检者都可以找到对应靶向药物或明确耐药机制。
4. 检测范围外的基因变异和/或药物间相互作用等非基因变异因素均可能影响药物效果等临床表型。

说明:

1. 本检测主要用于辅助临床决策,检测结果仅供临床参考,不代表临床决策意见。部分基因与药物对应关系,目前仅限于科学研究,尚未进入临床指南,需临床医生酌情参考。此用药信息仅依据基因检测结果提供,实际用药请遵医嘱。临床试验仅显示部分相关结果,临床试验实时更新,如想了解全面的临床试验信息,可参考www.clinicaltrials.gov。
2. 本报告依据人类基因组变异学会 (Human Genome Variation Society, HGVS) 制定并公布的规则进行变异命名,变异的临床意义判断解读规则参考美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南,以及由美国分子病理学会 (Association of Molecular Pathology, AMP)、美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 和美国病理学家协会 (College of American Pathologists, CAP) 联合发布的癌症相关变异解读和报告指南。本报告结果采用的注释软件及数据库版本号:参考基因组(GRCh37)、注释版本(NCBI Annotation Release 104)、1000G(phaseIII - ucsc)、EXAC(0.3.1)、dbSNP(147)、PolyPhen2/SIFT (ensdb v73)、PhyloP (2013-12-06)、Clinvar (2017-12-12)、Cosmic (V80)。
3. 本报告结果只对送检样品负责,吉因加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。

Gene⁺



基因科技 维护健康

北京吉因加医学检验实验室

网址: www.geneplus.org.cn

邮箱: service@geneplus.org.cn

电话: 400-166-6506

地址: 北京市昌平区北大医疗产业园2号楼5层