



思泰得医学 个体化诊疗检测报告

Individualized Treatment Test Report

EGFR T790M 基因突变检测（ddPCR 法）

条形码：900600048535

患者姓名：林大姐

样本编号：

送检单位：浙二医院

联系电话：13736469964

送检日期：2020-10-08

接收日期：2020-10-09

报告日期：2020-10-10

检测信息

| 受检者信息 | | |
|-------------|-------|-------------------|
| 姓 名：林大姐 | 性 别：女 | 年 龄：66 |
| 医疗机构：浙二医院 | | 科 室：呼吸科 |
| 病 区： | 床 号： | 住院号： |
| 是否接受过靶向治疗：是 | | 其他治疗方案：受检人未接受治疗靶向 |
| 靶向治疗是否耐药：是 | | 靶向治疗药物名称：凯美纳 |
| 家 族 史： | | |

| 样本信息 | |
|------------|-----------------|
| 样本编号： | 病理编号： |
| 取样部位/类型：全血 | 肿瘤类型： |
| 取样方法： | 采样时间： |
| 样本浓度： | 送检时间：2020-10-08 |
| 病理诊断：肺腺癌 | |

以上受检者信息和样本信息均为患者送检时提供的信息，本检测不对这些内容进行判断或解读。

| 方法学 |
|--------------------------------|
| 检测项目：肿瘤个体化治疗疗效相关基因突变检测 |
| 检测内容：EGFR T790M 基因突变 |
| 检测方法：液滴式数字 PCR |
| 主要材料：源奇生物液滴式数字 PCR 相关基因突变检测试剂盒 |
| 主要设备：BIO-RAD QX200 液滴式数字 PCR 仪 |



基因检测结果及注释

基因检测结果

| 检测项目 | 突变点数 | 检测结果 | 变异比例 | 临床意义 |
|------------------------|------|--------|-------|--|
| EGFR Exon20-T790M 基因突变 | 73 | 阳性 (+) | 3.20% | 奥希替尼敏感 吉非替尼耐药 厄洛替尼耐药 阿法替尼耐药 埃克替尼耐药 |

基于本次实验数据，检测结果发现 Exon20-T790M 发生突变。据报道，Exon20-T790M 突变对奥希替尼治疗敏感。具体治疗方案还需根据临床医生的综合判断进行制定。

结果说明：

- 1) 如在“ch1+ch2-”区的点为 1-2 个，复检后≥2 个点或“ch1+ch2-”区的点≥3 个，检测结果为阳性 (+) 结果；
2) 如在“ch1+ch2-”区的点为 1-2 个，复检后≤1 个点或“ch1+ch2-”区的点为 0 个，检测结果为阴性 (-) 结果；

基因检测信息注解

EGFR p. T790M

获得性 T790M 突变是一种明确的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 耐药机制，在 EGFR TKI 治疗后耐药的 NSCLC 患者中发生率约为 60%，发生在 EGFR 20 号外显子，位于 EGFR 蛋白的蛋白激酶结构域。原发性 T790M 突变与家族性肺癌的易感性有关。

| | | |
|------|--|------------------|
| 基因变异 | 20 号外显子 EGFR p. T790M | |
| 变异介绍 | 获得性 T790M 突变是一种明确的 EGFR TKI 耐药机制，也是最主要的一种耐药机制，发生率约为 60%。该突变是碱基序列中第 2369 位的 c (胞嘧啶) 转变为 t (胸腺嘧啶)，从而使第 790 位的苏氨酸 (T) 转换成蛋氨酸 (M)，这些位点位于 EGFR 蛋白的蛋白激酶结构域 (UniProt.org: P00533)。原发性 EGFR T790M 突变与家族性肺癌的易感性有关。 | |
| 治疗策略 | 对于接受过 EGFR TKI 治疗的晚期 NSCLC 患者，T790M 阳性突变患者可从奥希替尼 (Osimertinib) 治疗中获益。NCCN 指南中明确建议，接受 EGFR TKI 治疗的患者，用药一段时间后需对 T790M 突变情况进行检测。FDA 和 CFDA 批准奥希替尼用于 EGFR TKI 耐药后 T790M 突变阳性患者的治疗。在一项临床 I 期研究中 (PMID: 25923549)，EGFR TKI 耐药后 T790M 阳性 NSCLC 患者，接受奥希替尼治疗后，客观缓解率为 61%，疾病控制率为 95%，中位无进展生存期为 9.6 个月。具体治疗方案还需根据临床医生的综合判断进行制定。 | |
| 获益药物 | 药物名称 | CFDA/FDA 批准用于本癌种 |
| | 奥希替尼 | √ |

注：NA 表示没有明确建议

实验员：张寅晨

报告人：汪佳贝

复核人：陆孟超

报告时间：2020-10-10



思泰得

标准医学检验云平台创导者
Pioneer of Standard Medical Cloud

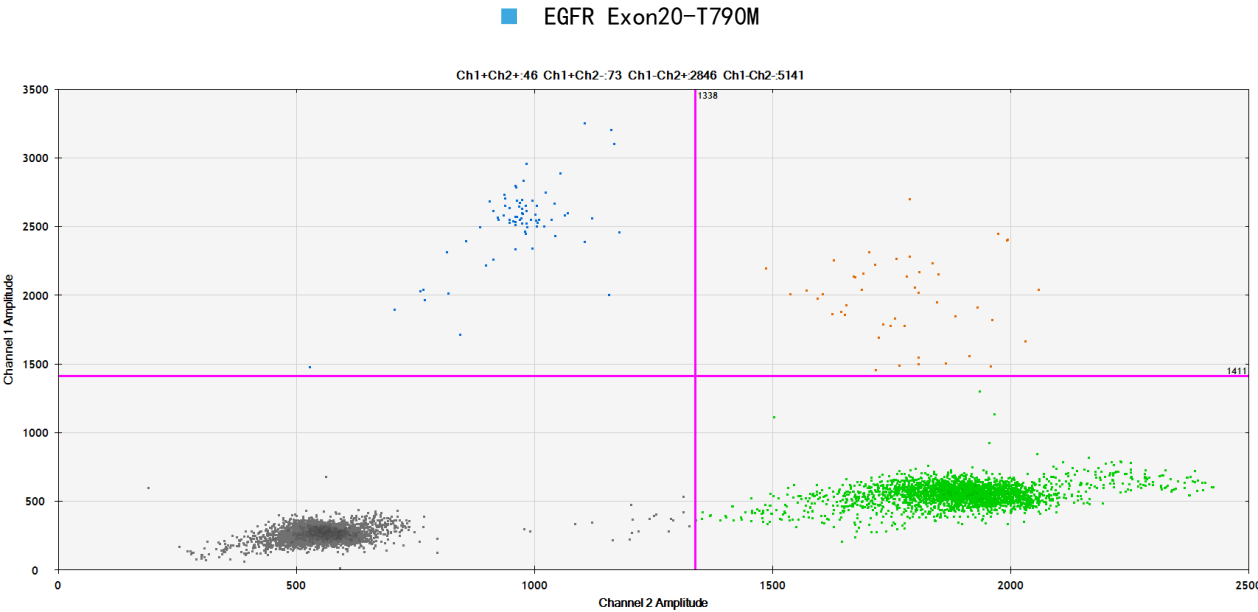
个人隐私，严禁转载
和复制非请勿阅。

基因检测数据

单分子定量检测详细信息

| 微滴总数 | 突变点数 | CH1 (copies/ul) | CH2 (copies/ul) |
|------|------|-----------------|-----------------|
| 8106 | 73 | 17.4 | 519 |

2D Amplitude



附录：参考资料

EGFR 基因

目前，针对 EGFR 所开发的分子靶向药物主要分两类：1) 小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，如吉非替尼 (Gefitinib，也称为易瑞沙/Iressa，阿斯利康) 和厄洛替尼 (Erlotinib，也称为特罗凯/Tarceva，罗氏制药)，抑制 EGFR 胞内区酪氨酸激酶活性；2) 单克隆抗体 (mAb)，如西妥昔 (Cetuximab，也称为爱必妥/Erbitux，默克公司) 和帕尼单抗 (Panitumumab，也称为维克替比/Vectibix，安进公司)，与 EGFR 胞外区结合，阻断依赖于配体的 EGFR 活化。上述药物通过不同途径阻断 EGFR 介导的细胞内信号通路，从而抑制肿瘤生长、转移和血管生成，并促进肿瘤细胞凋亡，提高放疗敏感性。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI)，吉非替尼和厄洛替尼已被 FDA 批准用于治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC)。这些靶向药物已应用于晚期和不适宜传统化疗方案的 NSCLC 患者的临床治疗。但是，临床运用结果表明这些靶向药物仅对部分患者有效。进一步的研究发现 EGFR 基因外显子 19 和 21 的突变 (体细胞突变) 是患者对此类靶向药物有效的必要前提。2004 年，美国哈佛医学院的研究人员 Lynch 等率先报道，肺癌细胞中有 EGFR 酪氨酸激酶基因编码区外显子 19 缺失或外显子 21 突变的患者，靶向药物易瑞沙的有效率高达 80% 以上。临床研究表明，EGFR 突变分布与临床上 EGFR-TKI 治疗的优势人群相一致，主要见于女性、腺癌、非吸烟者及亚裔患者。然而，一部分对 EGFR-TKI 治疗有效的患者最终都会对 EGFR-TKI 产生耐药性。进一步临床研究还表明，EGFR 基因外显子 20 的体细胞突变是 EGFR-TKI 继发耐药的主要机制之一。外显子 20 的突变类型主要是第 790 位密码子出现 C→T 的转换，引起 EGFR 蛋白中该位点的氨基酸由苏氨酸转变为甲硫氨酸 (T790M)。这一突变仅见于药物治疗后复发者，突变使得非小细胞肺癌患者对吉非替尼和厄洛替尼产生抗性。美国国家癌症综合网络 (NCCN) 2009 年版的临床指南中明确指出：EGFR 突变，尤其是外显子 19 缺失突变与肿瘤对 TKIs 如吉非替尼的敏感度有重要关系。所以 EGFR 的活化突变能够被用来为这些患者选择最好的治疗方法。

目前 EGFR 基因突变的检测已成为治疗前的常规检测，而酪氨酸激酶抑制剂成为了 EGFR 突变患者的首选药物。

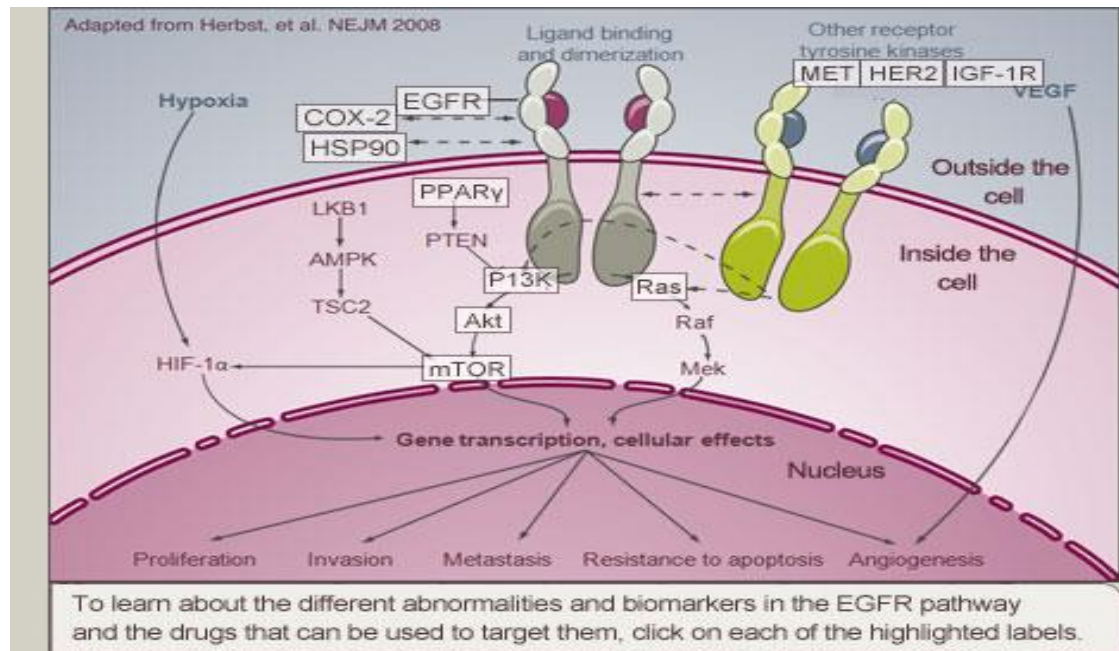
参考文献

1. Pao W et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2004;101:13306-11.
2. Lynch TJ et al. N. Engl. J. Med. 2004;350:2129-39.
3. Kimura H et al. Clin Cancer Res 2006;12:3915-21.
4. Maheswaran S et al. N Engl J Med. 2008;359:366-77.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for NSCLC. V2. 2009.
6. Fang B, Mehran R J, Heymach J V, et al. Predictive biomarkers in precision medicine and drug development against lung cancer [J]. Chinese journal of cancer, 2015, 34(1): 1-15.
7. Richer A L, Friel J M, Carson V M, et al. Genomic profiling toward precision medicine in non-small cell lung cancer: getting beyond EGFR [J]. Pharmacogenomics and personalized medicine, 2015, 8: 63.



EGFR 信号通路及通路上各靶标基因突变

表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）主要位于细胞膜上，属受体酪氨酸激酶家族。EGFR 被配体激活后启动胞内该通路上的信号传导，经过细胞质中衔接蛋白、酶的级联反应，调节转录因子激活基因的转录，指导细胞迁移、黏附、增殖、分化和凋亡。EGFR 下游的信号转导通路主要有两条（如下图）：一条是 Ras/Raf/MEK/ERK-MAPK 通路，而另一条是 PI3K/Akt/mTOR 通路。研究表明，在许多实体肿瘤中存在 EGFR 信号转导通路上的基因发生体细胞突变及表达异常，从而导致肿瘤细胞无限制的扩增和迁移。因此，近年以 EGFR 和 EGFR 信号通路中关键的组分为靶标的分子靶标检测及靶向治疗成为国际肿瘤界个体化治疗关注的焦点。



参考文献：

1. Cunningham D et al. N. Engl J Med. 2004;351:337 - 45.
2. Stintzing S et al. Dtsch Arztebl Int. 2009;106:202 - 6.



微滴式数字 PCR 技术简介

微滴式数字 PCR (droplet digital PCR, ddPCR) 技术是近年来发展的第三代 PCR 技术, 在传统的 PCR 扩增前对样品进行微滴化处理, 将含有核酸分子的反应体系分成数万个纳升级的微滴, 经 PCR 扩增后, 逐个对每个微滴进行检测, 即可确定低至单拷贝的待检靶分子的绝对数目, 灵敏度高达 0.1%, 显著高于 ARMS 法 (1%), 实验流程简单、拓展性好, 同时能提供精确定量的基因突变或者表达丰度, 克服了肿瘤细胞异质性的影响, 实时体现基因改变的定量变化, 对分析预测药物的疗效和预后、指导个体化治疗等构建了广阔的临床应用前景。

近年来, ddPCR 用于 EGFR 突变检测已日益受到关注。学者们以 ddPCR 法来检测肺癌患者痰液中基因的突变, 使用 ddPCR 在 EGFR 突变患者中有 30%-50% 可以在痰液中检测 EGFR 突变, 这与在血液中检出率相似, 表明使用 ddPCR 对痰液的检测可代替某些病人的活检。这一种非侵入性检测方法的发展, 可以实现实时监测 EGFR 状态, 从而帮助肺癌患者从 TKI 治疗获益。

EGFR 突变患者一线厄洛替尼失败后, 检测血浆 L858R、E19del 和 T790M 有所上升, 这种上升较影像学发现和病情进展超前了 16 周, 因此用微滴式数字 PCR 技术动态监测经 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变 NSCLC 患者血浆 DNA 的 EGFR 突变状态, 可提供优于影像学的疾病状态评估和预测药物反应性的新方法, 将帮助指导患者及时更换治疗方案, 引导后续的治疗。

