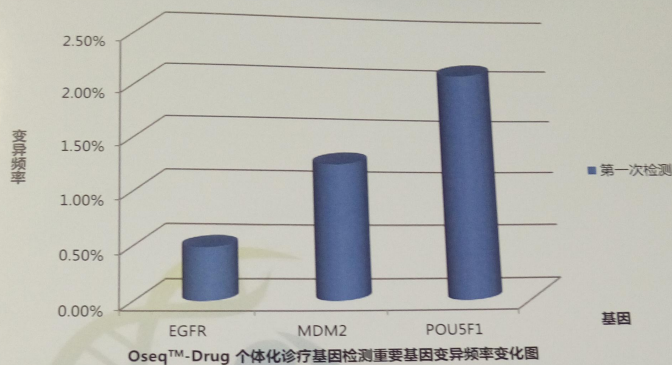


3. 检测结果

3.1 重要基因变异变化情况

[illegible]

[1]. 基因名称：均采用 NCBI-Gene 里的官方命名 (Official Symbol)。

[2]. 氨基酸突变：如突变 p.G12A 中，p 表示蛋白质，G 代表前野生型氨基酸，12 代表氨基酸所在位置，A 代表突变后的氨基酸，*代表终止编码。如突变 EML4-ALK Fusion 突变，代表基因 EML4 与基因 ALK 发生融合变异。如 HER2 Copy number gain 突变，代表 HER2 基因发生了拷贝数扩增变异。

[3]. 变异频率: 该位点检测的所有等位基因中, 变异的等位基因所占比例。

3.2 靶向药物用药提示

3.2.1 FDA 批准用于肺癌的药物

药物名称	基因	变异	用药提示
吉非替尼 (Gefitinib) ^a	EGFR	p. E746_A750del	可能敏感
厄洛替尼 (Erlotinib) ^a	EGFR	p. E746_A750del	可能敏感
阿法替尼 (Afatinib)	EGFR	p. E746_A750del	可能敏感
埃克替尼 (Icotinib)	EGFR	p. E746_A750del	可能敏感

3.2.2 FDA 批准用于其他癌症的药物

药物名称	基因	变异	用药提示
无	无	无	无

3.2.3 临床试验 II/III 期药物

药物名称	基因	变异	用药提示
无	无	无	无

3.2.4 其他相关药物

药物名称	基因	变异	用药提示
无	无	无	无

4. CFDA 批准的进口肿瘤靶向药物

检测结果说明:

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 血浆中循环 DNA 来源于病变部位细胞释放入血液, 并非所有病变细胞的突变都能释放入血液中, 因此血浆中可检测到的变异无法完全反映病灶部位全部细胞变异情况。
- (4) 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: 2016 年 11 月 15 日

天津华大医学检验所
报告专用章

1. 靶向药物用药指导解析

1.1 潜在获益药物（获批类）解析：吉非替尼（Gefitinib），厄洛替尼（Erlotinib），阿法替尼（Afatinib），埃克替尼（Icotinib）

药物名称	吉非替尼（Gefitinib），厄洛替尼（Erlotinib），阿法替尼（Afatinib），埃克替尼（Icotinib）	
药物适用 癌症类型	已批准	吉非替尼（Gefitinib）：非小细胞肺癌 厄洛替尼（Erlotinib）：非小细胞肺癌；胰腺癌 阿法替尼（Afatinib）：非小细胞肺癌 埃克替尼（Icotinib）：非小细胞肺癌
	临床期	无
药物疗效 临床解析	<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-TKIs 敏感。</p> <p>需要注意的是：该患者检出的 EGFR 基因的 19 号外显子 p.E746_A750del 突变频率仅为 0.49%，因此请结合临床具体情况，谨慎选择药物。</p> <p>指南认证： 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。2016 非小细胞肺癌 NCCN 指南指出，吉非替尼（Gefitinib）、厄洛替尼（Erlotinib）、阿法替尼（Afatinib）对 EGFR 突变阳性的患者有效，野生型患者基本无效（NCCN 2016---NSCLC）。</p> <p>临床试验、回顾性分析： 在一个临床 III 期研究中使用厄洛替尼（Erlotinib）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（Erlotinib）治疗含有 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（Erlotinib）治疗组的无进展生存期（PFS）为 11 个月，对照组为 4.6 个月（22285168^[4]）。</p> <p>在一项 III 期临床研究中，使用吉非替尼（Gefitinib）治疗不吸烟和轻度吸烟的东亚肺癌患者，使用卡铂/紫杉醇做为对照研究。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（Gefitinib）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 to 0.64; P<0.001; PFS, 9.5 VS6.3 月）。其中吉非替尼（Gefitinib）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 to 0.56）。与卡铂/紫杉醇相比（43.2%; OR, 7.23; 95% CI, 3.19 to 16.37），吉非替尼（Gefitinib）对 19 号外显子缺失肺癌患者的整体反应率为 84.8%（21670455）。</p> <p>在一个临床 III 期研究中，使用阿法替尼（Afatinib）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）突变肺癌患者进行治疗，顺铂加培美曲塞化疗做为对照研究。总共 345 例患者进行治疗，阿法替尼（Afatinib）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（Afatinib）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> <p>一项临床实验，招募 101 名 IIIb 或 IV 期非小细胞肺癌患者，给予 125mg（每天三次）的埃克替尼（Icotinib）治疗。总响应率（OOR）和疾病控制率（DCR）分别为 37.6%（38/101）和 79.2%（80/101）。PFS 中位数为 6.5 个月。实验结果显示，携带 EGFR 突变患者的 PFS 高于 EGFR 野生型患者，并且携带 EGFR19 号外显子缺失突变的患者与 EGFR 21 号外显子突变的患者相比有更长的生存期。其中接受埃克替尼（Icotinib）治疗最常见的不良反应为皮疹（35.6%）和腹泻（17.8%），但这些不良反应都可耐受。实验表明使用埃克替尼（Icotinib）治疗 IIIb 或 IV 期非小细胞肺癌患者是有效并且可耐受的，尤其是携带 EGFR 突变的患者（Na Qin, 2014）。</p> <p>一项关于盐酸埃克替尼（Icotinib）的 I 期临床实验，招募 14 名进行性非小细胞肺癌患者给予盐酸埃克替尼（Icotinib）治疗，其中 7 名患者携带 EGFR 突变（3 名 19 号外显子缺失突变和 4 名 21 号外显子点突变），2 名患者携带 KRAS 突变。在携带 EGFR 突变的患者中，一名患者出现疾病进展（PD），3 名患者病情稳定（SD），2 名患者出现部分响应（PR），1 名患者出</p>	

DX-PTP-B13 V1.0

现完全响应 (CR)。在其余 EGFR 野生型患者中, 4 名出现 PD, 3 名出现 SD, 没有患者出现 PR 或 CR。结果显示, 携带 EGFR 突变的患者有更长的无进展生存期 (PFS) (141 天 vs. 61 天) 和总生存期 (OS) 中位数 (≥ 449 天 vs. 140 天)。实验结果表明携带 EGFR19 号外显子缺失突变和 21 号外显子点突变的患者是预测对盐酸埃克替尼 (Icotinib) 响应的生物标志物 (21362302)。

单独案例报导:

无

需要注意的是: 该患者检出的 EGFR 基因的 19 号外显子 p.E746_A750del 突变频率仅为 0.49%, 因此请结合临床具体情况, 谨慎选择药物。

[4]. 编号是文献在 pubmed 数据库的 PMID 号。

1.2 潜在获益药物 (临床试验期) 解析: 无

药物名称	药物疗效临床解析
无	无

1.3 疗效负相关药物 (获批类) 解析: 无

药物名称	药物疗效临床解析
无	无

1.4 其他相关药物: 无

药物名称	无	
药物适用	已批准	无
癌症类型	临床期	无
药物疗效	无	
临床解析		

2. 重要基因变异检测结果及解析

2.1 NCCN 推荐临床常规靶向药物相关基因检测结果

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
	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

2.2 重要基因变异解析

基因突变	EGFR	c.[2236_2250del]	p.[E746_A750del]	0.49%
基因变异解析	该样本检出 c.[2236_2250del] ; p.[E746_A750del] 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, 该位点在 COSMIC 数据库中记载 1036 次, 于肺癌中检出 1027 次。EGFR 基因第 746-750 号密码子位于蛋白激酶区, 该突变为发生在 19 号外显子的框内缺失, 导致蛋白激酶活性持续激活, 促进下游细胞增殖、分化。EGFR 19 号外显子缺失突变在 EGFR 突变肺肿瘤中的发生频率大约为 48% (19922469)。因此, 该突变可能与疾病的发生发展相关。 值得注意的是, 该突变的检出频率较低, 仅为 0.49%。			
基因功能描述 (供参考)	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)。			
基因突变	MDM2	c.[593C>T]	p.[S198F]	1.27%
基因变异解析	该样本检出 c.[593C>T] ; p.[S198F] 的错义突变, 此突变可能对基因功能有重要影响。该患者检测到 MDM2 基因第 198 位氨基酸错义突变, 该位点在 COSMIC 数据库中暂未记载。MDM2 基因第 198 号密码子位于与 PYHIN1、RFFL、RNF34 和 MTBP 相互作用区域以及核定位信号区域, 功能预测该突变为有害变异。可能对基因功能有重要影响。			
基因功能描述 (供参考)	MDM2 基因编码一种核局部化的 E3 泛素连接酶。所编码的蛋白质可通过靶向肿瘤抑制蛋白, 如 p53, 促进肿瘤的形成, 对蛋白酶体降解。这个基因本身转录调控 p53 基因。在不同的癌症中检测到该基因座的过表达或者扩增。在染色体 2 上存在该基因的假基因。与 MDM2 蛋白相关的疾病包括软组织肉瘤, 骨肉瘤和神经胶质瘤等。			
基因突变	POU5F1	c.[29C>G]	p.[A10G]	2.15%
基因变异解析	该样本检出 c.[29C>G] ; p.[A10G] 的错义突变, 此突变为临床意义未明突变。该患者检测到 POU5F1 基因第 10 位氨基酸错义突变, 该位点在 COSMIC 数据库中暂未记载。POU5F1 基因第 10 号密码子所在区域功能研究不详, 具体临床意义未明。			
基因功能描述	该基因编码转录因子, 包括 POU 同源域在胚胎发育和干细胞多能性起重要作用。在成体组织中该基因异常表达与肿瘤			

(供参考) 的发生有关。该基因参与 21 号染色体基因的易位，尤文氏肉瘤的形成。

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: 21362302 Tumor gene mutations and messenger RNA expression: correlation with clinical response to icotinib hydrochloride in non-small cell lung cancer.
5. PMID: 19922469 Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer.
6. 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.
7. 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.
8. PMID: 22263058 T790M and acquired resistance of EGFR TKI: a literature review of clinical reports.