



## Oseq™-Drug靶向药物全景基因监测

委 托 人:	沈永伦
报告编号:	17P3248764-1
接收日期:	2017-10-01
报告日期:	2017-10-10

# 华大基因肿瘤检测能力认证



## 卫计委首批试点单位

2015年3月27日深圳华大临床检验中心、  
天津华大医学检验所

双双入选首批肿瘤诊断与治疗项目  
高通量基因测序技术临床试点单位

(全国仅5家第三方临检机构获得该试点资格)



## 卫生部室间质评双百分通过

双机构均满分通过2015全国肿瘤诊断与治疗高通量测序检测(体细胞突变)和(胚系突变)室间质评



### ▶ 体细胞突变

华大基因同时满足:

- 满分通过检测基因数最多( $\geq 40$ 个)  
的评分范畴(全国仅4家)
- 双机构均具备肿瘤高通量试点资格

(注:华大提交的可检测体细胞突变基因数为108个)

### ▶ 胚系突变

华大基因同时满足:

- 满分通过检测基因数最多( $\geq 20$ 个)  
的评分范畴(全国仅19家)
- 双机构均具备肿瘤高通量试点资格

(注:华大提交的可检测胚系突变基因数为45个)



## 华大医学实验室 专业权威更放心



▶ 深圳华大临床检验中心  
医疗机构执业许可证



▶ 天津华大医学检验所  
医疗机构执业许可证



▶ 武汉华大医疗  
机构执业许可证



▶ ISO9001:2008  
质量管理体系认证



▶ ISO14001:2004  
环境管理体系认证



▶ OHSAS18001:  
2007职业健康安全管理体系认证

## 1. 送样信息

姓名	沈永伦	性别	男	出生年月/年龄	67 岁	BGI 编号	17P3248764-1
身份证号				联系电话			
临床诊断及分期	肺腺癌,IV 期						
药物史	凯美纳，特罗凯						
个人病史				家族肿瘤史			
送检医院及科室	无锡市第三人民医院呼吸科			送检医生	陈主任	联系电话	
取样部位				样本类型	血浆/血细胞		
样本采集日期				样本接收日期	2017-10-01	报告日期	2017-10-10

## 2. 检测内容

**对委托人** ☐ 新鲜组织 ☐ 组织石蜡切片 ☒ 血浆 ☐ 特殊类型样本 \_\_\_\_ 及 ☒ 血细胞 DNA 样本中与实体性肿瘤用药密切相关的 206 个基因编码区及部分内含子区进行高通量测序, 分析与靶向药物相关的基因变异, 给予用药提示。

\* 本检测只针对 DNA 水平 ( 包括点突变, 小片段缺失和插入, 拷贝数变化及已知类型的融合基因 ), 不涉及蛋白、RNA 水平。

## 3. 检测结果

### 3.1 结果汇总

#### ◆ 靶向药物 :

- 潜在临床获益靶向药物 : 无
- 可能耐药靶向药物 : EGFR-TKIs
- 存在争议靶向药物 : 西妥昔单抗(Cetuximab)联合 Brigatinib ; 西妥昔单抗(Cetuximab)联合 EAI045

### 3.2 靶向药物用药提示\*

变异	FDA 推荐用于非小细胞肺癌		FDA 推荐用于其他癌症	临床 II/III 期药物	其他相关药物
	可能敏感	可能耐药	可能敏感	可能敏感	研究结果存在争议
EGFR p.E746_A750del	无	EGFR-TKIs	无	无	西妥昔单抗 (Cetuximab)
EGFR p.[T790M ;C797S]	无		无	无	联合 Brigatinib ; 西妥昔单抗 (Cetuximab) 联合 EAI045

\*用药详情请参阅附录 1. 靶向药物用药指导解析

### 3.3 检出变异基因解析

基因 <sup>[1]</sup>	碱基变异 <sup>[2]</sup>	氨基酸变异 <sup>[2]</sup>	基因亚区	突变频率 <sup>[3]</sup>
EGFR	c.2235_2249del	p.E746_A750del	EX19	13.11%
EGFR	c.2369C>T	p.T790M	EX20	3.53%
EGFR	c.[2369C>T; 2390G>C]	p. [T790M; C797S]	EX20	2.54%
RB1	c.184C>T	p.Q62*	EX2	4.81%
TP53	c.404G>T	p.C135F	EX5	4.55%
ESR1	c.1222T>A	p.L408M	EX7	1.37%

#### 注释：

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

[2]. 基因变异：常见突变类型展示及说明如下

- ( A ) 错义突变：如 G12A，表示第 12 号密码子由 G 突变为 A ( 其中 G 为野生型氨基酸，12 是氨基酸突变位置，A 为突变型氨基酸 )；
- ( B ) 无义突变：如 G12\*，表示第 12 号密码子由 G 突变为终止密码子，\*代表编码终止；
- ( C ) 移码突变：如 p.D1866Rfs\*17，表示第 1866 位氨基酸由 D 突变为 R，并继续编码 16 个氨基酸后终止；
- ( D ) 剪切突变：如 BRCA1 c.5152+1G>T，表示 BRCA1 基因第 5152 核苷酸交界内含子区域第 1 位核苷酸发生突变，碱基由 G 突变为 T；
- ( E ) 融合突变：如 EML4-ALK 融合，表示基因 EML4 与 ALK 发生融合变异；
- ( F ) 拷贝数变异：如拷贝数扩增/缺失，表示基因发生了拷贝数扩增/缺失变异；

[3]. 突变频率：该位点检测的所有等位基因中，变异的等位基因所占比例。



## 4. 可考虑参与的临床试验

入组临床试验可能帮你获得参与正在研究中的靶向药物的机会，但因每个临床试验的设计、适应症、入组条件和排除标准各有不同，为了获得特定临床试验信息，请查看具体网站信息：国外 FDA 登记的正在招募阶段的临床试验，网址 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)；国内临床试验，请登录 <http://www.chinadrugtrials.org.cn/>。查询方法：输入合适的关键词，如癌症名称、药物名称，突变基因位点等。

### 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 来源于病发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：

---

审核者：

---

报告日期：2017-10-10

---

## 附录

### 1. 靶向药物用药指导解析

#### 1.1 FDA 批准非小细胞肺癌药物解析

药物疗效	药物	受检者药物疗效临床解析
可能敏感	无	无
可能耐药	EGFR-TKIs	<p>吉非替尼(Gefitinib), 厄洛替尼(Erlotinib), 阿法替尼(Afatinib), 埃克替尼(Icotinib), AZD9291(Osimertinib)均为 FDA 批准用于非小细胞肺癌的 EGFR 抑制剂。研究表明同时携带 EGFR 基因激活突变 (EGFR exon 19 del 或 L858R) 和 T790M 变异 NSCLC 患者服用 EGFR 三代抑制剂 AZD9291 (Osimertinib) 治疗一段时间后部分患者检出 C797S 耐药变异。据研究报道, 当 T790M 和 C797S 变异顺式突变时会 EGFR 一代抑制剂、EGFR 二代抑制剂、EGFR 三代抑制剂耐药 (25964297)。</p> <p>另有文献报道, FGFR 信号通路激活的癌症患者对 EGFR-TKI 用药不敏感。该患者同时检测到 EGFR 基因 p.[T790M; C797S]顺式突变和 EGFR 基因 p.T790M 突变, 因此, 预测可能对 EGFR-TKI (一代, 二代, 三代) 耐药。</p> <p><u>指南认证:</u></p> <p>无</p> <p><u>临床试验、回顾性分析:</u></p> <p>研究人员发现, 新的突变会导致患者对第三代 EGFR-TKIs 耐药。在这些突变当中, 最常见的为 EGFR 基因 C797S 突变, 该突变会导致对 Osimertinib 耐药。有文章报道携带有 T790M 突变的患者接受 Osimertinib 治疗后出现了 C797S 突变 (27071706)。</p> <p>一项研究表明, 19 例携带 EGFR 突变且服用 AZD9291 (Osimertinib) 耐药的 NSCLC 患者进行 ddPCR 分析, 其中 15 例携带 T790M+患者。6 (6/15) 例疾病进展患者血浆中检出 C797S 突变, 并同时携带 EGFR exon 19 del 激活突变; 5 (5/15) 例疾病进展患者血浆中未检出 C797S 突变; 4 (4/15) 例疾病进展患者血浆中 T790M 突变消失。其中 1 例 33 岁的 NSCLC 女性患者 (Subject#1) 检出 EGFR exon 19 del 和 T790M 变异, 服用 EGFR 抑制剂 (AZD9291 (Osimertinib)) 治疗 6 月后有部分应答, 但治疗 23 周后疾病发生进展, 检出 C797S 变异, 且该患者携带 T790M 变异和 C797S 变异位于同一等位基因上。另一患者 (Subject#2) 携带 T790M 变异和 C797S 变异位于不同等位基因上。为了确定 C797S 对 AZD9291 的耐药性, 设计稳定表达 EGFR 激活突变 (EGFR exon 19 del 或 L858R)、T790M 顺式伴或不伴 C797S 突变的 Ba/F3 细胞系, 其中表达 C797S 的细胞系对 AZD9291 欠敏感, 对 CO-1686 同样耐药 (25939061)。</p> <p><u>细胞系试验:</u></p> <p>一项细胞系研究, MGH121 细胞系源于厄洛替尼耐药的 NSCLC 患者, 携带 EGFR exon 19 缺失变异和 T790M 变异。细胞培养增加 EGFR 抑制剂 (WZ4002) 使用量直至不能抑制 EGFR 磷酸化作用和细胞系中的下游信号, 产生耐药, 检测发现 C797S 变异, 研究结果表明 C797S 变异引起二代和三代抑制剂耐药。MGH121Res#1 细胞系实验表明 EGFR 基因 exon 19 del、T790M 和 C797S 变异</p>

		以顺式形式存在对一代、二代、三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药，并对一代和三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂联合用药耐药 ( 25964297 )。 细胞系研究显示，EGFR 激活突变 ( EGFR exon 19 del 或 L858R )、T790M 存在时，如果有第三个突变 (L718Q、L844V、C797S) 存在会对所有的 EGFR 抑制剂耐药 ( 25948633 )。
--	--	--

## 1.2 FDA 批准其他癌症药物解析

药物疗效	药物	受检者药物疗效临床解析
可能敏感	无	无

## 1.3 临床期药物解析

药物疗效	药物	受检者药物疗效临床解析
可能敏感	无	无

## 1.4 其他相关药物

药物疗效	药物	受检者药物疗效临床解析
存在争议	西妥昔单抗 (Cetuximab) 联合 Brigatinib	<p>西妥昔单抗 (Cetuximab) 是 FDA 批准用于结直肠癌和头颈癌的 EGFR 单抗。Brigatinib (AP26113) 是高效的 ALK 抑制剂。有研究表明，Brigatinib 联合 EGFR 抗体也许能够克服 EGFR 19 号外显子缺失+T790M+C797S 突变对 EGFR 三代抑制剂 osimertinib 的耐药。</p> <p>值得注意的是，目前西妥昔单抗联合 Brigatinib 用药研究有限，因此具体用药请谨遵医嘱。</p> <p><u>指南认证：</u> 无</p> <p><u>临床试验、回顾性分析：</u> 无</p> <p><u>细胞系试验：</u> 在一项细胞系试验中，携带 EGFR 19 号外显子缺失+T790M+C797S 突变的肺癌细胞，分别使用不同浓度的吉非替尼、osimertinib 和 Brigatinib，IC50 ( 将癌细胞杀死一半所需要的药物浓度 ) 分别为 3239、723.1 和 55.5nm。对携带 EGFR 19 号外显子缺失+T790M +C797S 突变肺癌小鼠进行单药或联合药物治疗，单独 Brigatinib 用药并不能抑制肿瘤生长，但 Brigatinib 联合 EGFR 抗体西妥昔单抗或帕尼单抗能明显抑制肿瘤生长。Brigatinib 联合西妥昔单抗组用药 60 天，小鼠存活率 100%。最初的计算模拟结果显示 Brigatinib 可以结合在 EGFR 19 号外显子+T790M +C797S 这 3 个突变的 ATP-结合口袋区域。构效关系分析显示 Brigatinib 的关键成分抑制 EGFR 的 3 个突变，通过与 EGFR 抗体联合 Brigatinib 的疗效显著增强是因为表面和总体 EGFR 表达下降。研究结果表明 Brigatinib 联合 EGFR 抗体能够克服 EGFR 19 号外显子+T790M+C797S 突变对 osimertinib 的耐药 ( 28287083 )。</p>

<p>存在争议</p>	<p>西妥昔单抗 (Cetuximab) 联合 EAI045</p>	<p>西妥昔单抗 (Cetuximab) 是 FDA 批准用于结直肠癌和头颈癌的 EGFR 单抗。EAI045 是一种变构抑制剂，可以靶向选择耐药 EGFR 突变却不针对野生型受体。有研究表明西妥昔单抗联合 EAI045 对 EGFR(L858R/T790M/C797S)可能有效。值得注意的是，目前西妥昔单抗联合 EAI045 用药研究有限，因此具体用药请谨遵医嘱。</p> <p><u>指南认证：</u> 无</p> <p><u>临床试验、回顾性分析：</u> 无</p> <p><u>细胞系试验：</u> 研究显示，EAI045 联合西妥昔单抗在携带 EGFR(L858R/T790M) 和 EGFR(L858R/T790M/C797S) 驱动突变的小鼠肺癌模型中有效，其中 EGFR(L858R/T790M/C797S) 突变对目前所有可用的 EGFR TKIs 均耐药 ( 27251290 )。</p> <p>细胞系研究显示，EGFR 激活突变 ( EGFR exon 19 del 或 L858R )、T790M 存在时，如果存在第三个突变(L718Q、L844V、C797S)会对所有的 EGFR 抑制剂耐药；只有 EGFR L858R/T790M/C797S 模型对西妥昔单抗仍保留了一些活性。西妥昔单抗或西妥昔单抗为基础的联合用药方案在对于 EGFR L858R/T790M 患者发生 C797S 的情况的体内或者临床疗效还需要更多的研究 ( 25948633 )。但亦有细胞系研究表明，WZ4002、阿法替尼、西妥昔单抗、ADZ9291 和吉非替尼分别作用于 PC9 GR 细胞系 ( EGFR del E746_A750/T790M/C797S )，效果均不理想 ( 25948633 )。</p>
-------------	--	---



## 1.5 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	检测基因	基因突变	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
	RET	重排	未见突变
	EGFR	外显子 18/19/20/21	p. [T790M; C797S] p.E746_A750del
		T790	p.T790M
	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	未见突变
	PDGFRA	D842V	未见突变
	MET	拷贝数扩增	未见突变
		外显子 14	未见突变

## 2. 重要基因变异解析

基因突变	基因变异解析	基因功能描述（供参考）
<b>EGFR</b> <b>c.2235_2249</b> <b>del</b> <b>p.E746_A75</b> <b>Odel</b> <b>13.11%</b>	<p>该样本检出 c.2235_2249del；p.E746_A750del 的缺失突变，此突变可能与疾病的发生发展相关。</p> <p>该患者检测到 EGFR 基因第 19 号外显子的 746-750 位氨基酸缺失突变，该突变在 COSMIC 数据库中记载 1036 次，于肺癌中检出 1022 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。</p>	
<b>EGFR</b> <b>c.2369C&gt;T</b> <b>p.T790M</b> <b>3.53%</b>	<p>该样本检出 c.2369C&gt;T；p.T790M 的错义突变，此突变可能与一代 EGFR-TKIs 耐药相关。</p> <p>该患者检测到 EGFR 基因第 20 号外显子的 790 位氨基酸错义突变，该突变在 COSMIC 数据库中记载 300 次，其中肺癌 292 次，乳腺癌 3 次，上呼吸道肿瘤 2 次，胆管癌 1 次，中枢神经系统肿瘤 1 次。该变异位点位于基因 20 号外显子，编码蛋白激酶结构域，是 EGFR 高频突变区域，该突变在 EGFR 突变的 NSCLC 中的发生频率为：发生于 &lt; 5% 的未经治疗的 EGFR 突变的肿瘤中（16912157）；发生于 50% 的对厄洛替尼（Erlotinib）/吉非替尼（Gefitinib）治疗获得性耐药的 EGFR 突变肿瘤中（15728811，15737014），突变导致蛋白激酶活性持续激活。该突变导致激酶区蛋氨酸代替苏氨酸导致 EGFR 结构发生改变，使 TKI 与其结合受阻，从而使原来被抑制的磷酸化信号传导过程被重新启动，最终使 EGFR-TKI 无法阻断 EGFR 磷酸化所介导的信号传导而导致耐药（18413800，19680293）。研究表明 EGFR 基因 p.T790M 突变导致激酶区蛋氨酸代替苏氨酸使 EGFR 结构发生改变，使 EGFR-TKI 与其结合受阻，从而使原来被抑制的磷酸化信号传导过程被重新启动，最终使 EGFR-TKI 无法阻断 EGFR 磷酸化所介导的信号传导而导致耐药。研究表明在 NSCLC 患者中 EGFR 明显的扩增通常伴有 EGFR 基因 T790M 突变，导致对 EGFR-TKI 产生耐药（21430269）。因此，该突变可能与一代 EGFR-TKIs 耐药相关。</p> <p>研究发现第二代酪氨酸激酶抑制剂阿法替尼对于同时携带有 EGFR 激活突变和 T790M 突变的细胞系仅具有中</p>	<p>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）。</p>

	<p>等活性，且细胞系对西妥昔单抗响应微弱，而两者联合则协同地增加对肺癌细胞系的细胞毒性。作者认为阿法替尼和西妥昔单抗在非小细胞肺癌中的协同作用与 BIM 的诱导和 EGFR 状态的改变有关(25446083)。一项细胞系研究，使用剂量逐渐提升的西妥昔单抗联合埃克替尼处理 EGFR T790M 突变的 NSCLC 细胞系 H1975。0.5 <math>\mu</math>mol/L 埃克替尼联合 1 <math>\mu</math>g/ml 西妥昔单抗使用后，细胞凋亡率为(22.03 <math>\pm</math> 2.41)%，5 <math>\mu</math>mol/L 埃克替尼联合 10 <math>\mu</math>g/ml 西妥昔单抗的细胞凋亡率升高为(42.75 <math>\pm</math> 2.49)%，这两组结果均明显高于同等剂量下西妥昔单抗或埃克替尼单药处理效果 ( P &lt; 0.05 )。小鼠移植试验结果显示，经 28 天处理后，对照组肿瘤体积增大至 ( 614.5 <math>\pm</math> 10.8 ) mm<sup>3</sup>，西妥昔单抗和埃克替尼单药处理的肿瘤体积分别增大至 ( 611.2 <math>\pm</math> 8.7 ) mm<sup>3</sup> 和 ( 30.8 <math>\pm</math> 2.0 ) mm<sup>3</sup>。但西妥昔单抗和埃克替尼联合使用后未观察到肿瘤体积增大。联合用药组中 Ki-67 和 PCNA 蛋白表达量显著下降，EGFR 信号通路相关蛋白 STAT3、AKT 和 MAPK 磷酸化水平下调。研究人员认为，西妥昔单抗和盐酸埃克替尼联合使用可抑制 EGFR T790M 突变 NSCLC 细胞系 H1975 的增殖，促进细胞凋亡；西妥昔单抗联合埃克替尼可通过下调 PCNA 和 Ki-67 蛋白的表达以及 EGFR 信号相关蛋白的磷酸化，抑制裸鼠移植瘤的生长 ( 25564053 )。</p>	
<p><b>EGFR</b></p> <p><b>c.[2369C&gt;T;2390G&gt;C]</b></p> <p><b>p. [T790M; C797S]</b></p> <p><b>2.54%</b></p>	<p>该样本检出 c.[2369C&gt;T;2390G&gt;C]；p.[T790M; C797S]的顺式突变，此突变可能与 EGFR-TKI 耐药相关。</p> <p>该患者检测到 EGFR 基因第 790 位氨基酸与 797 位氨基酸顺式突变，该变异位点位于基因 20 号外显子，p.T790M 突变导致激酶区蛋氨酸代替苏氨酸导致 EGFR 结构发生改变，使 TKI 与其结合受阻，从而使原来被抑制的磷酸化信号传导过程被重新启动，最终使 EGFR-TKI 无法阻断 EGFR 磷酸化所介导的信号传导而导致耐药。C797S 突变是一个对 EGFR 三代抑制剂耐药的突变 ( 25939061 )。当两者顺式突变时，会导致对 EGFR TKI 一代，二代，三代抑制剂的耐药 ( 25964297 )。因此，该突变可能与 EGFR-TKI 耐药相关。</p>	
<p><b>RB1</b></p> <p><b>c.184C&gt;T</b></p> <p><b>p.Q62*</b></p> <p><b>4.81%</b></p>	<p>该样本检出 c.184C&gt;T；p.Q62*的无义突变，此突变可能与疾病的发生发展相关。</p> <p>该患者检测到 RB1 基因第 2 号外显子的 62 位氨基酸无义突变，该突变在 COSMIC 数据库中记载 4 次，其中眼癌 1 次，肺癌 1 次，尿道肿瘤 1 次，卵巢癌 1 次。RB1 基因编码蛋白全长 928 个氨基酸，第 62 号密码子无义突变导致蛋白编码提前终止，产生截短蛋白，</p>	<p>RB1 为抑癌基因，是细胞周期的负调控因子，通过与转录因子 ( E2F)结合调节细胞增殖和分化所需基因的表达，从而维持细胞生长发育的平衡。RB1 基因所编码的蛋白 RB 是一个位于细胞核的磷蛋白，包含 3 个结构域：N-末端结构域、A/B 口袋结构域和 C-末端结构域，人的 RB 蛋白 N-末端在肿瘤抑制方面起关键作用。</p>

	<p>可能影响蛋白功能。RB1 的缺失与多种肿瘤的发生发展相关 ( 26220992 , 24323898 )。研究显示在肺癌患者中, RB1 的异常表达与肺癌的发生密切相关, 且基因失活突变可导致肿瘤发生 ( 9192978 )。对于肺癌细胞系, 随着 EGFR-TKI 处理并耐药后, 细胞系中会出现某些基因突变的积累 ( 如 RB1 和 TP53 )。这些细胞系会维持一种表型状态, 并分化延伸成不依赖 EGFR 信号通路的细胞系 ( 25758528 )。研究表明, RB1 和 TP53 基因在小鼠肿瘤形成中具有协同抑制作用, 往往在小鼠肺癌肿瘤形成过程中 RB1 和 TP53 同时缺失是一种先决条件 ( 14522252 )。在 RB1 等位基因缺失后, RB1 杂合缺失的小鼠会形成垂体和甲状腺肿瘤 ( 1406933 )。在多个癌种中 ( 如乳腺癌, 横纹肌肉瘤, 胶质瘤等 ), RB1 功能缺乏或丧失会导致 CDK4/6 抑制剂帕博西林 ( Palbociclib ) 耐药 ( 26649278 , 24274149 , 24265703 , 24098593 )。因此, 该突变可能与疾病的发生发展相关。</p>	<p>RB 参与 P16/CyclinD/CDK4/Rb/E2F 通路, 主要作用是调节细胞周期, RB 去磷酸化或低磷酸化, 可与细胞内转录因子(E2F)结合, 抑制基因转录, 细胞不能通过 G1 期, 进入 S 期, 细胞不能增殖; RB 磷酸化, 可与 E2F 分离, E2F 促进基因转录, 细胞由 G1 期进入 S 期, 细胞进行增殖。研究表明 RB1 基因本身或其下游某个基因的突变失活可导致细胞进入无序的细胞周期。RB1 基因与视网膜母细胞瘤的发生密切相关。研究显示在肺癌患者中, RB1 的异常表达与肺癌的发生密切相关, 且基因失活突变可导致肿瘤发生 ( 9192978 )。</p>
<p><b>TP53</b></p> <p><b>c.404G&gt;T</b></p> <p><b>p.C135F</b></p> <p><b>4.55%</b></p>	<p>该样本检出 c.404G&gt;T ; p.C135F 的错义突变, 此突变可能与疾病的发生发展相关。</p> <p>该患者检测到 TP53 基因第 5 号外显子的 135 位氨基酸错义突变, 该突变在 COSMIC 数据库中记载 61 次, 其中食管癌 14 次, 上呼吸消化道肿瘤 8 次, 大肠癌 7 次, 胃癌 6 次, 肺癌 5 次。有文献指出, C135F 为 p53 功能缺失突变 ( 27735941 )。在神经母细胞瘤细胞系中, p53 基因的 135 号密码子突变为功能丧失突变, 并且会引发化疗药物的耐药性 ( 11507071 )。有研究表明, p53 R273H, R175H 和 C135Y 突变均为 GOF 突变, 携带这些突变的细胞系 HEC-50 均表现为蛋白 miRNAs 水平下调 ( 22847613 )。COSMIC 数据库记载 TP53 在肺癌中的突变频率为 33%, 是其疾病发生发展的高频突变基因。因此, 该变异可能与疾病的发生发展相关。</p> <p>APR-246 ( PRIMA-1<sup>MET</sup> ) 是 p53 蛋白激活剂, 能够恢复 p53 蛋白的正常功能, 从而有效的诱导肿瘤细胞死亡, 还能克服其他抗肿瘤药物的耐药性, 对 p53 失活或突变的患者有效, 主要靶向 R273、R175、R248, 临床 I 期实验效果良好 ( 22965952 , NCT00900614 )。此外临床研究也显示 APR-246 可有效的增强肿瘤细胞的凋亡, 细胞周期停滞及上调 TP53 基因 ( 22965953 )。研究表明, APR-246 与顺铂和卡铂具有协同效应, 分别对携带 C135Y 和 P278R 的细胞系用药有效 ( 27179933 )。目前该药物在肺癌中临床试验尚未开展, 因此具体用药请根据临床情况, 谨慎选择用药。</p>	<p>TP53 为抑癌基因, 该转录激活因子是与人类肿瘤相关性最高, 也是当前研究的热点基因之一。与 HH 信号通路、MAPK 信号通路、DNA 损伤修复, 细胞循环以及转录均相关。编码的 P53 蛋白, 是一种 DNA 结合蛋白, 参与多种生物学行为, 通过调控靶基因表达, 调节细胞周期阻滞, 凋亡, 衰老, DNA 修复或新陈代谢的改变。在细胞周期中, 当细胞中的 DNA 出现损伤或缺陷时, P53 蛋白就会使细胞周期阻滞在 G1.G2 期, 并启动相应地修复机制修复损伤或缺陷的 DNA, 如果修复失败, P53 蛋白则启动细胞凋亡机制, 清除受损的细胞, 从而达到调节功能。TP53 基因在多种人类肿瘤中都发生了高频突变, 与肿瘤的发生发展密切相关。临床研究证实肿瘤中 95.1% 的 p53 点突变主要发生在高度保守的 175、245、248、249、273 和 282 位点。TP53 基因的缺失突变在大部分癌症中是一个潜在的诊断标志。</p>



<p><b>ESR1</b></p> <p><b>c.1222T&gt;A</b></p> <p><b>p.L408M</b></p> <p><b>1.37%</b></p>	<p>该样本检出 c.1222T&gt;A；p.L408M 的错义突变，此突变可能对基因功能有重要影响。</p> <p>该患者检测到 ESR1 基因第 7 号外显子的 408 位氨基酸错义突变，该突变在 COSMIC 数据库中暂无记载。ESR1 基因第 408 号密码子所在区域与 AKAP13 相互作用，功能预测该突变为有害突变。因此，该突变可能对基因功能有重要影响。</p>	<p>ESR1 基因可能为潜在抑癌基因，编码的雌激素受体 <math>\alpha</math>(ER-<math>\alpha</math>)，是由几个参与激素结合、DNA 结合和转录激活的区域组成的配体激活转录因子。ESR1 蛋白定位于细胞核，可能形成同源二聚体或与雌激素受体 2 结合形成异源二聚体。雌激素和雌激素受体对于性发育和生育功能是必需的，同样在其他组织如骨骼中也起到一定作用。雌激素受体还与乳腺癌、子宫内膜癌和骨质疏松的病理进程相关。在将近 70% 的卵巢癌和 40% 的乳腺癌中存在体细胞拷贝数变异。ESR1 是转移性乳腺癌潜在标志物，对子宫内膜癌和宫颈腺癌的临床诊断具有一定的应用价值。ESR1 基因启动子异常甲基化是宫颈鳞癌发生与发展的重要标志之一。</p>
---	---	--

### 3. 常见癌种 NCCN 指南推荐靶向药物及相关基因突变类型

#### 3.1 非小细胞肺癌 NCCN 指南 ( V3.2017 ) 推荐靶向药物及突变类型

检测基因	基因突变	NCCN 指南推荐靶向药物	相关性
EGFR	G719X	吉非替尼 ( Gefitinib ) 、 厄洛替尼 ( Erlotinib ) 、 阿法替尼 ( Afatinib ) 、 *埃克替尼 ( Icotinib )	可能敏感
	L858R		
	L861Q		
	19 号外显子缺失		
	20 号外显子插入	吉非替尼 ( Gefitinib ) 、 厄洛替尼 ( Erlotinib ) 、 阿法替尼 ( Afatinib ) 、 *埃克替尼 ( Icotinib )	可能耐药
	T790M	吉非替尼 ( Gefitinib ) 、 厄洛替尼 ( Erlotinib ) 、 阿法替尼 ( Afatinib )	可能耐药
		奥希替尼 ( Osimertinib )	可能敏感
ALK	基因重排	克唑替尼 ( Crizotinib ) 、 色瑞替尼 ( Ceritinib ) 、 艾乐替尼 ( Alectinib )	可能敏感
		吉非替尼 ( Gefitinib ) 、 厄洛替尼 ( Erlotinib ) 、 阿法替尼 ( Afatinib )	可能耐药
ROS1	基因重排	克唑替尼 ( Crizotinib )	可能敏感
		吉非替尼 ( Gefitinib ) 、 厄洛替尼 ( Erlotinib ) 、 阿法替尼 ( Afatinib )	可能耐药
BRAF	V600E	威罗菲尼 ( Vemurafenib ) 、 达拉菲尼 ( Dabrafenib ) 、 达拉菲尼+曲美替尼 ( Dabrafenib+ Trametinib )	可能敏感
HER2	*突变	阿法替尼 ( Afatinib ) 、 曲妥珠单抗 ( Trastuzumab )	可能敏感
MET	扩增	吉非替尼 ( Gefitinib ) 、 厄洛替尼 ( Erlotinib ) 、 阿法替尼 ( Afatinib )	可能耐药
	扩增	克唑替尼 ( Crizotinib )	可能敏感
	14 号外显子跳跃		可能敏感
RET	基因重排	卡博替尼 ( Cabozantinib ) 、 凡德他尼 ( Vandetanib )	可能敏感
KRAS	突变型	吉非替尼 ( Gefitinib ) 、 厄洛替尼 ( Erlotinib ) 、 阿法替尼 ( Afatinib )	可能耐药

注释：\*埃克替尼 ( Icotinib ) ：CFDA 批准药物，非 NCCN 推荐药物。

\*突变：NCCN 指南引用文献中患者携带突变为 HER2 exon20 插入突变。

### 3.2 结直肠癌 NCCN 指南 ( V1.2017 ) 推荐靶向药物及突变类型

检测基因	基因突变	NCCN 指南推荐靶向药物	相关性
KRAS	突变型	帕尼单抗 ( Panitumumab ) 、 西妥昔单抗 ( Cetuximab )	可能耐药
NRAS			
KRAS	野生型	帕尼单抗 ( Panitumumab ) 、 西妥昔单抗 ( Cetuximab )	可能敏感
NRAS			
BRAF	V600E	帕尼单抗 ( Panitumumab ) 、 西妥昔单抗 ( Cetuximab )	可能耐药

### 3.3 乳腺癌 NCCN 指南 ( V2.2016 ) 推荐靶向药物及突变类型

检测基因	基因突变	NCCN 指南推荐靶向药物	相关性
HER2	扩增	曲妥珠单抗 ( Trastuzumab ) 、 帕妥珠单抗 ( Pertuzumab ) 、 拉帕替尼 ( Lapatinib ) 、 Ado-Trastuzumab emtansine ( T-DM1 )	可能敏感

### 3.4 胃癌 NCCN 指南 ( V3.2016 ) , 食管癌和食管胃交界部癌 ( V2.2016 ) 推荐靶向药物及突变类型

检测基因	基因突变	NCCN 指南推荐靶向药物	相关性
HER2	扩增	曲妥珠单抗 ( Trastuzumab )	可能敏感

### 3.5 黑色素瘤 NCCN 指南 ( V1.2017 ) 推荐靶向药物及突变类型

检测基因	基因突变	NCCN 指南推荐靶向药物	相关性
BRAF	V600 突变	达拉菲尼 ( Dabrafenib ) + 曲美替尼 ( Trametinib ) 、 威罗菲尼 ( Vemurafenib ) + 卡比替尼 ( Cobimetinib ) 、 威罗菲尼 ( Vemurafenib ) 、 达拉菲尼 ( Dabrafenib )	可能敏感
KIT	激活突变	伊马替尼 ( Imatinib )	可能敏感

### 3.6 胃肠道间质瘤 NCCN 指南 ( V1.2017 ) 推荐靶向药物及突变类型

检测基因	基因突变	NCCN 指南推荐靶向药物	相关性
KIT	EX9/11	伊马替尼 ( Imatinib )	可能敏感

PDGFRA	D842V	伊马替尼 ( Imatinib )	可能耐药
PDGFRA	突变型 ( 除 D842V )	伊马替尼 ( Imatinib )	可能敏感
PDGFRA	D842V	达沙替尼 ( Dasatinib )	可能敏感

#### 4. 参考文献

1. PMID:25964297 The Allelic Context of the C797S Mutation Acquired upon Treatment with Third-Generation EGFR Inhibitors Impacts Sensitivity to Subsequent Treatment Strategies.
2. PMID:27071706 Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer.
3. PMID:25939061 Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M.
4. PMID:25948633 EGFR Mutations and Resistance to Irreversible Pyrimidine-Based EGFR Inhibitors.
5. PMID:28287083 Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer.
6. PMID:27251290 Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors.
7. PMID:25948633 EGFR Mutations and Resistance to Irreversible Pyrimidine-Based EGFR Inhibitors.
8. PMID:19922469 Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer.
9. PMID:25939061 Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer
10. PMID:25948633 EGFR Mutations and Resistance to Irreversible Pyrimidine-Based EGFR Inhibitors.
11. PMID:19922469 Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer.
12. PMID:16912157 Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer.
13. PMID:15728811 EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib.
14. PMID:18413800 The T790M "gatekeeper" mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible EGFR inhibitor.
15. PMID:19680293 Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response



16. PMID:15737014 Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain.
17. PMID:21430269 Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors.
18. PMID:25446083 Synergistic cytotoxicity of afatinib and cetuximab against EGFR T790M involves Rab11-dependent EGFR recycling.
19. PMID:25564053 Cetuximab in combination with icotinib overcomes the acquired resistance caused by EGFR T790M mutation in non-small cell lung cancer.
20. PMID:25939061 Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer
21. PMID:25964297 The Allelic Context of the C797S Mutation Acquired upon Treatment with Third-Generation EGFR Inhibitors Impacts Sensitivity to Subsequent Treatment Strategies.
22. PMID:26220992 Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer.
23. PMID:24323898 Rb loss is characteristic of prostatic small cell neuroendocrine carcinoma.
24. PMID:9192978 Abnormal expression of CCND1 and RB1 in resection margin epithelia of lung cancer patients.
25. PMID:25758528 RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer.
26. PMID:14522252 Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model.
27. PMID:1406933 Effects of an Rb mutation in the mouse.
28. PMID:26649278 CDK4/6 Inhibitor PD0332991 in Glioblastoma Treatment: Does It Have a Future?
29. PMID:24274149 Rb1 loss modifies but does not initiate alveolar rhabdomyosarcoma.
30. PMID:24265703 RB1 status in triple negative breast cancer cells dictates response to radiation treatment and selective therapeutic drugs.
31. PMID:24098593 PD-0332991, a CDK4/6 inhibitor, significantly prolongs survival in a genetically engineered mouse
32. PMID:27735941 Effects of YM155 on survivin levels and viability in neuroblastoma cells with acquired drug resistance.
33. PMID:11507071 Loss of p53 function confers high-level multidrug resistance in neuroblastoma cell lines.
34. PMID:22847613 Mutant p53 gain-of-function induces epithelial-mesenchymal transition through modulation of the miR-130b-ZEB1 axis.

35. PMID:22965952 Targeting mutant p53 in human tumors.
36. PMID:22965953 Targeting p53 in vivo: a first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer.
37. PMID:27179933 Strong synergy with APR-246 and DNA-damaging drugs in primary cancer cells from patients with
38. PMID:28039262 Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma.
39. PMID:26220992 Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer.

## 5 . Oseq™-Drug 检测基因及融合突变列表

Gene list for BGI Oseq (n=206)									
A									
ABL1	ACVRL1	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	APC	AR	ARAF	ASPSR1
ATF1	ATM	ATP11B	ATR	AURKA					
B									
BAP1	BCL2	BCL2L1	BCR	BIRC2	BIRC3	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4
BTK									
C									
C11orf30	CBL	CBR3	CCDC6	CCND1	CCND2	CCNE1	CD44	CD74	CDH1
CDK4	CDK6	CDKN2A	CDKN2B	CHEK2	CREB1	CRTC1	CSF1R	CSNK2A1	CTLA4
CTNNB1									
D									
DDR1	DDR2	DNMT3A							
E									
EGFR	EML4	EPHA2	EPHA3	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERG	ESR1	ESR2
ETV6	EWSR1	EZH2	EZR						
F									
FBXW7	FCGR2A	FCGR2B	FCGR3A	FGD4	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FLCN
FLI1	FLT1	FLT3	FLT4	FOXL2	FUS				
G									
GAB2	GATA3	GNA11	GNAQ	GNAS					
H									
HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC4	HDAC6	HDAC8	HGF	HNF1A	HRAS	
I					J				
IDH1	IDH2	IGF1R	IL6	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3	JAZF1	
K									
KDR	KIAA1549	KIF5B	KIT	KRAS					
M									
MAML2	MAP2K1	MAPK1	MAX	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MET	MLH1
MLH3	MPL	MS4A1	MSH2	MSH3	MSH6	MTOR	MYB	MYC	MYCN
MYD88									
N									
NCOA4	NDRG1	NF1	NF2	NFIB	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	NR4A3
NRAS	NTRK3	NUTM1							
P									
PARP1	PARP2	PAX5	PAX8	PBX1	PD-1	PDGFRA	PDGFRB	PD-L1	PIK3CA
PIK3CB	PIK3R1	PLAG1	PMS1	POU5F1	PPARG	PPP2R1A	PRCC	PRKAA1	PSMB5

PTCH1	PTEN	PTPN11							
R									
RAC1	RAF1	RANKL	RB1	RET	RHEB	RHOA	RICTOR	ROS1	RPS6KB 1
S									
SF3B1	SLC34A2	SLC45A3	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB 1	SMO	SND1	SOX2
SPOP	SRC	STAT3	STK11	SUZ12					
T									
TAF15	TCF3	TERT	TET2	TFE3	TMPRSS2	TP53	TPM3	TRIM33	TSC1
TSC2									
U	V				W	X	Z		
U2AF1	VEGFA	VHL			WT1	XPO1	ZNF217		
融合突变									
BCR-ABL1		CCDC6-RET		CD74-ROS1		EML4-ALK		EWSR1-ATF1	
EWSR1-CREB1		EZR-ROS1		KIF5B-ALK		KIF5B-RET		RET-NCOA4	
SLC34A2-ROS1		TMPRSS2-ERG		TPM3-ALK		TPM3-ROS1		TRIM33-RET	
ASPSCR1-TFE3		BRD4-NUTM1		CRTC1-MAML2		CTNNB1-PLAG1		ETV6-NTRK3	
EWSR1-ERG		EWSR1-FLI1		EWSR1-NR4A3		EWSR1-PBX1		EWSR1-POU5F1	
FGFR1-PLAG1		FUS-ERG		JAZF1-SUZ12		KIAA1549-BRAF		MYB-NFIB	
NDRG1-ERG		PAX8-PPARG		PRCC-TFE3		SLC45A3-BRAF		SLC45A3-ERG	
SND1-BRAF		TAF15-NR4A3		TCF3-PBX1					



华大医学长期致力于肿瘤分子诊断领域的研发工作，力争在肿瘤早期诊断、治疗方案制定、预后效果评估和复发检测等领域为医疗机构、患者和药物研发企业提供全方位的服务，真正做到对肿瘤“定基线，定性，定量，定时，定位，定策”。

## 什么是Oseq™-Drug?

Oseq™-Drug靶向药物全景基因监测以肿瘤患者的肿瘤组织或者外周血中循环肿瘤DNA(ctDNA)为样本,检测与靶向药物关系明确的206个基因,解读95种靶向药物,为患者在基因水平提供用药参考方案和持续用药监测,辅助患者实现精准诊疗。

## 检测优势

### 01 检测全面，一步到位

- ▶ 靶向药物：95种
- ▶ 检测基因：206个基因的全部外显子区域和部分内含子区域
- ▶ 检测位点：53万多个，帮助受检者及时捕获对药物敏感和导致耐药的所有位点
- ▶ 在DNA水平一次性检测全部基因变异类型：碱基突变、插入缺失、基因融合、基因扩增，节约受检者样本和检测时间。

### 02 测序全部外显子区域 查找全部变异

- ▶ 更多的罕见和未知驱动突变分析
- ▶ 更精确的靶向药物方案
- ▶ 更多的靶向药物选择





华大医学订阅号



华大医学服务号

## 联系我们

Tel : 400-605-6655

Web : [www.genomics.cn](http://www.genomics.cn)

E-mail : [bgidx-oseq@genomics.cn](mailto:bgidx-oseq@genomics.cn)

Add : 深圳市盐田区洪安三街21号华大综合园7栋 ( 邮编: 518083 )