

EGFR 基因突变检测试剂盒（荧光 PCR 法）

说明书

【产品名称】

EGFR 基因突变检测试剂盒（荧光 PCR 法）

【包装规格】

30 测试/盒、30 人份/盒。

【预期用途】

本产品用于体外定性检测恶性非小细胞肺癌（NSCLC）患者石蜡包埋病理组织或切片、新鲜肿瘤组织以及外周静脉血浆中表皮生长因子受体（EGFR）基因的外显子 19、外显子 21、外显子 18 和外显子 20 的 29 种突变，具体突变位点见表 1。

临床上使用本试剂盒检测恶性非小细胞肺癌（NSCLC）表皮生长因子受体（EGFR）基因突变应以组织样本为主，因为不同的阶段的血液样本中循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）含量不同，有些血液样本中 ctDNA 含量可能会比较低，血液样本中检测的临床灵敏度低于组织样本。血液样本的检测不能完全代替组织样本的检测，在组织样本不可得的情况下，可使用本试剂盒检测血液样本。

表 1 突变位点

编号	突变名称	外显子	突变碱基
1	G719A	18	2156G>C
2	G719S	18	2155G>A
3	G719C	18	2155G>T
4	E746_A750del(1)	19	2235_2249del15
5	E746_A750del(2)	19	2236_2250del15
6	L747_P753>S	19	2240_2257del18
7	E746_T751>I	19	2235_2252>AAT(complex)
8	E746_T751del	19	2236_2253del18
9	E746_T751>A	19	2237_2251del15
10	E746_S752>A	19	2237_2254del18
11	E746_S752>V	19	2237_2250>T(complex)
12	E746_S752>D	19	2238_2255del18
13	L747_A750>P	19	2238_2248>GC(complex)

14	L747_T751>Q	19	2238_2252>GCA(complex)
15	L747_E749del	19	2239_2247del9
16	L747_T751del	19	2239_2253del15
17	L747_S752del	19	2239_2256del18
18	L747_A750>P	19	2239_2248TTAAGAGAAG>C(complex)
19	L747_P753>Q	19	2239_2258>CA(complex)
20	L747_T751>S	19	2240_2251del12
21	L747_T751del	19	2240_2254del15
22	L747_T751>P	19	2239_2251>C(complex)
23	T790M	20	2369C>T
24	S768I	20	2303G>T
25	H773_V774insH	20	2319_2320insCAC
26	D770_N771insG	20	2310_2311insGGT
27	V769_D770insASV	20	2307_2308insgccagcgtg
28	L858R	21	2573T>G
29	L861Q	21	2582T>A

靶向治疗已成为 NSCLC 临床治疗的重要手段。表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂(TKI)，是美国 FDA 和中国 CFDA 批准用于 NSCLC 靶向治疗的主要药物。临床试验表明表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂仅对携带 EGFR 基因突变的患者疗效显著。

EGFR 基因属于原癌基因，位于人类 7 号染色体短臂上，含 28 个外显子。EGFR 基因与 TKI 药物反应性相关的突变主要集中在 18-21 外显子，常见突变类型有 29 种，其中外显子 19 缺失突变和外显子 21 上 L858R 点突变比例最高。外显子 19 上 747-750 位氨基酸的不同缺失约占 45%，其中 delE746-A750（2235-2249del 和 2236-2250del）最为常见；外显子 21 上 858 位氨基酸替代突变约占 40-45%；外显子 18 点突变（G719S 或 G719C）约占 5%；外显子 20 上插入突变约占 1%左右。部分突变还与 TKI 抗性有关，外显子 20 上 T790M 突变导致约 50%患者 TKI 耐药。

除肺癌组织作为突变检测样本外，循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）已成为替代样本来源。ctDNA 主要来自肿瘤细胞自主分泌、坏死和凋亡后 DNA 片段，其片段上往往携带突变信息。对于难以获得肺癌组织或耐药突变人群，ctDNA 片段上 EGFR 突变检测有重要的临床意义。

注：本试剂盒仅针对靶基因突变的检测性能进行了验证，仅用于对特定肺癌患者靶序列检测，并未将本试剂盒与具体药物如表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂联合进行临床试验，检测结果仅供临参考，不作为患者个体化治疗的唯一依据，临床医生应结合患者病情、药物适应症、治疗反应及其它实验室检测指标等因素进行综合判断。

【检验原理】

本试剂盒基于实时荧光定量 PCR 平台,利用突变特异扩增 PCR 和熔解曲线分析结合技术检测基因特定突变。该技术以偏向扩增技术 (amplification refractory mutation system, ARMS) 为主,融合了熔解曲线 (Melting Curve) 和野生型 DNA 阻滞序列野生型阻滞探针两种技术,荧光 PCR 检测体系中所用指示剂为 Evagreen 荧光染料染料。ARMS 引物与野生型阻滞探针保证 PCR 反应特异扩增突变 DNA,而野生型背景 DNA 不被扩增;Evagreen 荧光染料染料收集突变扩增信号和熔解信号;熔解曲线区分非特异性扩增片段,进一步提高荧光 PCR 检测的灵敏度和特异性。

本试剂盒根据扩增曲线, Ct 值 (CP 值) 和 Tm 值差值来的判断样本是否为阳性。某个位点突变的阳性样本必须同时满足以下条件:有典型 S 型扩增曲线,突变位点的 Ct 值 (CP 值) 必须少于其对应的临界值,阳性样本与阳控的在该位点的 Tm 值差值必须少于 0.85。典型 S 型扩增曲线表明扩增正常, Ct 值 (CP 值) 是判断阳性样本的主要指标,阳性样本与阳控的在该位点的 Tm 值差值可以准确区分特异性片段和非特异性片段,进一步提高 Ct 值 (CP 值) 判断的准确性。

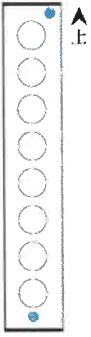
内控的扩增区域为 EGFR 基因上的一段 DNA 序列,该段 DNA 序列不包含待检测的突变位点,其扩增情况可以准确地检测反应体系中 EGFR 基因的拷贝数。

【主要组成成分】

试剂盒包含 1 号八联反应条, 2、3、4 号透明离心管。组分①: 反应孔 1-7 为突变试剂, 反应孔 8 为样品内控试剂; 荧光指示剂为 Evagreen 荧光染料。组分②: 2 号管为 DNA 聚合酶; 组分③: 3 号管为纯化水; 组分④: 4 号管为阳性质控品 (详见表 2)。

表 2 试剂盒组分

编号	组分名称		试剂盒规格	试剂盒规格	成分说明	说明
	位点		30 测试/盒	30 人份/盒		
1	八联反应条	孔 1: 19-Del 缺失突变检测 反应混合液	10 μ L $\times$ 30 条	10 μ L $\times$ 36 条	0.5-1 μ M 引物 (20 条引物, 检测 EGFR 基因 19 号外显子上 19 种缺失突变); 0.5-1mM dNTP; 5mM MgCl ₂ ; 0.2-0.5 μ M 野生型阻滞探针; 36 μ L Evagreen 荧光染料; 100mM KCl 及纯化水	八联管方向说明
		孔 2: L858R 点突变检测反应混合液	10 μ L $\times$ 30 条	10 μ L $\times$ 36 条		
		孔 3:	10 μ L $\times$ 30 条	10 μ L $\times$ 36 条		

	T790M 点突变检测反应混合液			EGFR基因20号外显子上 T790M突变); 0.5-1mM dNTP; 5mM MgCl ₂ ; 0.2-0.5μM野生型阻滞探针; 36μL Evagreen荧光染料; 100mM KCl及纯化水	
	孔 4: 插入突变突变检测反应混合液	10μL×30 条	10μL×36 条	0.5-1μM引物(4条引物, 检测 EGFR基因20号外显子上 H773_V774insH, D770_N771insG, V769_D770insASV这3种插入突变); 0.5-1mM dNTP; 5mM MgCl ₂ ; 0.2-0.5μM野生型阻滞探针; 36 μL Evagreen荧光染料; 100mM KCl及纯化水	
	孔 5: G719X 点突变检测反应混合液	10μL×30 条	10μL×36 条	0.5-1μM引物(4条引物, 检测 EGFR基因18号外显子上 G719A, G719C, G719S这3种点突变); 0.5-1mM dNTP; 5mM MgCl ₂ ; 0.2-0.5μM野生型阻滞探针; 36 μLEvagreen荧光染料; 100mM KCl及纯化水	
	孔 6: S768I 点突变检测反应混合液	10μL×30 条	10μL×36 条	0.5-1μM引物 (2条引物, 检测 EGFR基因20号外显子上S768I 突变); 0.5-1mM dNTP; 5mM MgCl ₂ ; 0.2-0.5μM野生型阻滞探针; 36μLEvagreen荧光染料; 100mM KCl及纯化水	
	孔 7: L861Q 点突变检测反应混合液	10μL×30 条	10μL×36 条	0.5-1μM引物 (2条引物, 检测 EGFR基因21号外显子上 L861Q突变); 0.5-1mM dNTP; 5mM MgCl ₂ ; 0.2-0.5μM野生型阻滞探针; 36μL Evagreen荧光染料; 100mM KCl及纯化水	
	内控反应混合液	10μL×30 条	10μL×36 条	0.5-1μM引物 (2条引物); 0.5-1mM dNTP; 5mM MgCl ₂ ; 36μL Evagreen荧光染料; 100mM KCl及纯化水	
	2 DNA 聚合酶	1 管 (60μL)	1 管 (80μL)	浓度: 5 U/μL	
3	纯化水	4 管 (1000μL)	4 管 (1000μL)	用途: 1、作为反应体系的缓冲液 2、作为 NTC 的模板 3、作为样本 DNA 稀释液	
4	阳性质控品	1 管 (200 μL)	1 管 (250μL)	19-Del 阳性质粒、L858R 阳性质粒、T790M 阳性质粒、20-ins	

				阳性质粒、G719X 阳性质粒、S768i 阳性质粒、L861Q 阳性质粒及 Tris-HCl、EDTA 和纯化水等基质	
--	--	--	--	--	--

【储存条件及有效期】

-20°C±3°C避光储存，避免反复冻融，有效期：6 个月。

开封使用时在 4°C±1°C暂放，不得超出 48 小时，否则，请放置于-20°C±3°C避光储存。

试剂盒在-67~9°C温度范围内运输，运输时间不超过 3 天，并保证试剂包装在长途运输中不受损坏，试剂不泄露。

【适用仪器】

Roche LightCycler® 480 荧光定量 PCR 仪

【样品要求】

1. 样本类型：石蜡包埋病理组织或切片、新鲜肿瘤组织、外周静脉血血浆。
2. 从病变组织中取样应确保含有肿瘤细胞。
3. 选择保存尚未超过 3 年的石蜡包埋病理组织或切片样品。
4. 外周血血浆应选择枸橼酸钠或 EDTA 抗凝血标本，切忌使用肝素抗凝，切忌溶血，抽取血液后应立即低速离心分离获得血浆，3 小时内提取 DNA。
推荐使用商业化试剂盒进行标本 DNA 提取（新鲜组织推荐使用 QIAGEN 新鲜组织 DNA 提取试剂盒，Cat NO. 51106；石蜡切片样品可使用 QIAGEN 石蜡组织 DNA 提取试剂盒，Cat NO.56404；血浆样本推荐使用 QIAGEN 血液 DNA 提取试剂盒，Cat NO. 51104）。
5. 为保证标本检测结果准确性，新鲜组织、蜡包埋病理组织或切片样品在完成 DNA 抽提后获得的 DNA，在检测前需进行含量测定。要求：标本 DNA 纯度检测 OD260/OD280 比值在 1.8~2.0 内，DNA 含量不低于 10ng/μL。
6. 血浆 DNA 提取后，建议尽快检测。若需保存，应置于-20°C以下不超过 7 天；若-80°C，保存时间不超过 6 个月。

【检验方法】

每次 PCR 反应中，每份样品和阳性质控（STD）、无模板对照(NTC)同时分析。

1. 纯化水用途：1、作为反应体系的缓冲液；2、无模板对照(NTC)的模板；3、作为 DNA 样本稀释液。
2. 使用微量核酸定量仪检测待测的组织样本基因组 DNA 浓度，组织 DNA 使用纯化

水稀释为 10ng/μL。血浆样本游离 DNA 可直接检测。

- 根据检测样品数量及实验设计，取对应检测需要的八联管，与 DNA 聚合酶、纯化水、阳性质控品及稀释后的样品 DNA 一起放置于冰上或 4℃冰箱中。
- 使用前将八联管、阳性质控品及样品混匀后微离心，置于冰上；DNA 聚合酶和纯化水微离心后置于冰上。
- 按照表 3 的反应体系进行配制，每个样品、阳控及 NTC 各配制一个混合液 MIX。

表3 配液组分表

加入组分	体积	倍数 (×8.2)
DNA聚合酶	0.2μL	1.64μL
纯化水	7.8μL	63.96μL
样品DNA/阳性质控品/纯化水	2μL	16.4μL
总体积	10μL	82μL

- 轻取八联管，固定至加样板上，不得剧烈晃动，并轻轻揭开八联管管盖。
- 将混合液 MIX 分别加入对应的八联管中，每孔加入 10 μL，一个混合液 MIX 对应一条八联管，然后小心盖上八联管管盖。加样完成的八联管轻轻混匀后微离心。
- 将八联管放入 PCR 仪中，按照加样布局排列。推荐排列布局详见表 4。

表 4 PCR 仪 96 孔板建议布局

组分名称	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
19-Del 缺失突变检测反应混合液	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8	样品 9	样品 10	阳性质控 (STD)	无模板对照 (NTC)
L858R 点突变检测反应混合液	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8	样品 9	样品 10	阳性质控 (STD)	无模板对照 (NTC)
T790M 点突变检测反应混合液	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8	样品 9	样品 10	阳性质控 (STD)	无模板对照 (NTC)
插入突变检测反应混合液	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8	样品 9	样品 10	阳性质控 (STD)	无模板对照 (NTC)
G719X 点突变检测反应混合液	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8	样品 9	样品 10	阳性质控 (STD)	无模板对照 (NTC)
S768I 点突变检测反应混合液	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8	样品 9	样品 10	阳性质控 (STD)	无模板对照 (NTC)
L861Q 点突变检测反应混合液	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8	样品 9	样品 10	阳性质控 (STD)	无模板对照 (NTC)
内控检测反应混合液	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8	样品 9	样品 10	阳性质控 (STD)	无模板对照 (NTC)

9. 打开仪器窗口，按照图 1 反应程序进行设置。

设置程序如下：

第一阶段预变性阶段：95°C 5min

第二阶段扩增阶段：

95°C 10s	} 50 个 循环
60°C 15s	
72°C 25s	

第三阶段熔解过程：95°C 1min

40°C 1min

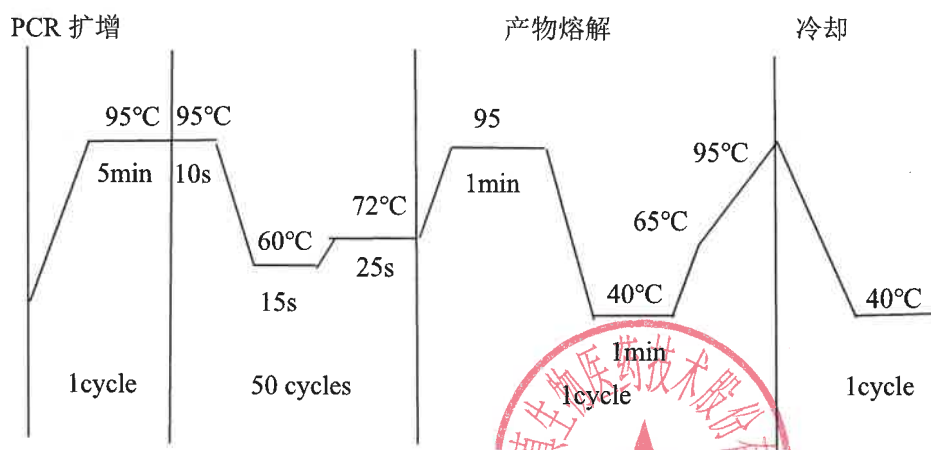
65°C 1s

95°C (检测荧光 25 次)

第四阶段冷却过程：40°C 10s

荧光检测通道设置为 SYBR Green I/ HRM Dye，荧光检测点为扩增循环中的 72°C 和熔解过程中的 65~95°C 持续检测。

图 1：PCR 反应程序图



【检验结果的解释】

试验结束以后，按以下步骤分析和判定：

1. 运行 Abs Quant/2nd Derivative Max 程序来判断扩增曲线有无，如有扩增曲线并出现典型 S 型曲线，计算 Ct 值（CP 值）。
2. 运行 Tm Calling 程序来查看熔解曲线并计算 Tm 值。如果熔解曲线有 2 个或者 2 个以上的峰，以最高峰对应的 Tm 为准。
3. 运行阳性质控（STD），阳性质控有扩增曲线且 Ct 值<40，每个位点熔解曲线峰的

Tm 值有一个参考范围，如 19-Del 的 Tm 值范围为 $81 \leq Tm \leq 84$ ，L858R 的 Tm 范围为 $85 \leq Tm \leq 86.5$ ，T790M 的 Tm 范围为 $85.5 \leq Tm \leq 87.5$ ，Insertions 的 Tm 值范围为 $90 \leq Tm \leq 92$ ，G719X 的 Tm 值范围 $85.5 \leq Tm \leq 87$ ，S768I 的 Tm 值范围为 $90 \leq Tm \leq 92$ ，L861Q 的 Tm 值范围为 $86 \leq Tm \leq 87.5$ ，Control 的 Tm 值范围为 $81 \leq Tm \leq 84$ 。

4. 运行 Control，如果有扩增曲线，组织样本 Ct 值 <32 或血浆样本 Ct 值 <39，且熔解峰型（Tm 值）与 STD 的 Control 熔解峰型（Tm 值）符合（Tm 值差值绝对值小于或等于 0.85，则样品合格，可以继续分析。如果：无扩增曲线，或组织样本 Ct 值 ≥ 32 或血浆样本 Ct 值 ≥ 39 ，或熔解峰型（Tm 值）与 STD 的 Control 熔解峰型（Tm 值）不符合（Tm 值差值绝对值大于 0.85）说明样品 DNA 降解严重，不适合试验需要。
5. 运行无模板对照（NTC），应无扩增曲线；或有扩增曲线，但是 Ct ≥ 45 ；或是每个位点熔解峰型（Tm 值）与 STD 该位点熔解峰型（Tm 值）不符合（Tm 值差值绝对值大于 0.85）。
6. 符合上述条件，运行待检样本，首先判读扩增曲线有无，如无扩增曲线，可直接判读为阴性。如有扩增曲线，但是每个位点的 Ct 值大于或等于临界值（表 5），判断为阴性。如果某位点有扩增曲线且 Ct 值小于临界值，且该位点熔解峰型（Tm 值）与 STD 该位点熔解峰型（Tm 值）符合（Tm 值差值绝对值小于或等于 0.85），判断为该位点突变；如果该位熔解峰型（Tm 值）与 STD 该位点熔解峰型（Tm 值）不符合（Tm 值差值绝对值大于 0.85），判断为阴性。

表 5 不同位点突变 Ct 临界值

突变位点	组织样本	血浆样本
19-Del	45	45
L858R	45	45
T790M	43	44.5
Insertions	43	44.5
G719X	43	44.5
S768I	38.5	44
L861Q	38	43

7. 不符合上述第 4 项要求，建议重提 DNA，重复检测。不符合上述 3 项、5 项要求，建议重复实验。

【阳性判断值】

1. Ct 值要求：每个位点的 Ct 值临界值见表 5，组织样本内控（Control）的 Ct 值 <32，血浆样本内控（Control）的 Ct 值 <39，阳性质控内控（Control）的 Ct 值 <40。

2. 阳性质控 (STD): 每个位点熔解曲线峰的 T_m 值有一个参考范围, 如 19-Del 的 T_m 值范围为 $81 \leq T_m \leq 84$, L858R 的 T_m 范围为 $85 \leq T_m \leq 86.5$, T790M 的 T_m 范围为 $85.5 \leq T_m \leq 87.5$, Insertions 的 T_m 值范围为 $90 \leq T_m \leq 92$, G719X 的 T_m 值范围 $85.5 \leq T_m \leq 87$, S768I 的 T_m 值范围为 $90 \leq T_m \leq 92$, L861Q 的 T_m 值范围为 $86 \leq T_m \leq 87.5$, Control 的 T_m 值范围为 $81 \leq T_m \leq 84$ 。

3. 阳性样本: 有典型 S 型扩增曲线, 且某个位点的 C_t 值少于其 C_t 值临界值 (见表 5), 且该位点的熔解峰型的 T_m 值与 STD 该位点熔解峰型的 T_m 值的差值绝对值小于或等于 0.85。

【检验方法的局限性】

1. 本试剂盒检测结果仅供临床参考, 对患者个性化治疗的选择应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。
2. 阴性结果不能完全排除靶基因突变的存在, 样本中肿瘤细胞过少、核酸过度降解或扩增反应体系中靶基因浓度低于检测限亦可造成阴性结果。
3. 肿瘤组织(细胞)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。
4. 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。
5. 该检测仅限于规定的石蜡包埋病理组织或切片样品, 新鲜组织和血液样本类型及检测系统 (适用机型: Roche LightCycler® 480 荧光定量 PCR 仪)。

【产品性能指标】

1. 试剂盒内试剂融化后使用澄明度仪进行检测, 其结果应为组分①八联反应条中为淡红色的清澈液体, 无沉淀、悬浮物和絮状物; 组分②、③、④为清澈透明的液体, 无沉淀、悬浮物和絮状物。
2. 准确性: 检测含有 29 种突变类型 29 份阳性参考品, 阳性参考品符合率应为 100%。
3. 分析特异性: 检测 10 份野生型阴性参考品, 阴性参考品符合率应为 100%, 检测除了对应突变点以外的其他突变类型阳性参考品, 应不得检出。
4. 最低检测限: 在 10ng/μL 野生型基因组 DNA 背景下, 对突变 DNA 含量为 5% 的检测限参考品能够准确检出; 在突变 DNA 含量为 10% 背景下, 对 DNA 浓度为 1ng/μL 的检测限参考品能够准确检出。
5. 精密度: 对同一份阴性参考品进行重复检测 20 次, 阴性符合率为 100%; 对 29 份弱阳性参考品进行重复检测 20 次, 阳性检出率为 100%; 对 29 份高浓度参考品进行重复检测 20 次, 阳性检出率为 100% 且 $CV \leq 15\%$;
6. 对临床阳性样本和阴性样本进行检测, 其结果应为阳性样本结果为阳性, 阴性样本结果阴性。

7. 试剂盒检测组织样本与测序方法检测组织样本的阳性符合率为 95.17%，阴性符合率为 97.88%，总体符合率为 96.91%。
8. 试剂盒检测血液样本与测序方法检测组织样本的阳性符合率为 81.93%，阴性符合率为 96.18%，总体符合率为 91.09%。
9. 试剂盒检测同源血液样本与组织样本的阳性符合率为 82.26%，阴性符合率为 95.92%，总体符合率为 91.09%。

【注意事项】

1. 在实验前应详细阅读本说明。
2. 应由具备专业经验或经培训合格的人员操作。
3. 检测结果会受到样品来源、样品采集过程、样品质量、样品运输条件、样品预处理等因素影响，同时也受到 DNA 提取质量、荧光定量 PCR 仪型号、操作环境以及当前分子生物学技术局限性等限制，可能导致极少数样品得出假阳性或假阴性检测结果。使用者须了解检测过程中可能存在潜在错误、准确性等局限性。
4. 应该严格区分阳性质控和反应试剂的使用，防止污染试剂，造成假阳性。
5. 本试剂盒所有试剂均经过特别配制用于上述检测。随意替换试剂盒中任何试剂，都可能影响使用效果。不同批号试剂盒成分不可混用。
6. 实验时注意防止外源 DNA 对试剂的污染，注意先加完样品 DNA 后再在进行阳性质控的操作。推荐在制备反应试剂和添加 DNA 模板时，使用单独、专用的移液器和滤芯枪头。进行反应试剂制备的地点应当与添加模板的地点相隔离。
7. 实验室应按试剂准备区、样品处理区、反应液配置区、扩增检测分析区分隔使用。操作过程应工作服、帽、鞋、手套等穿戴齐全，各区物品均为专用，不得交叉使用，避免污染。
8. 反应液分装时应尽量避免产生气泡，并注意防止泄漏，以免荧光物质污染仪器。
9. 实验过程中若出现样品及试剂污染工作台及移液器，应及时用 10%次氯酸钠或 75%酒精处理。实验结束后立即清洁工作台，并定期对工作台及各种实验用品进行消毒。
10. 不使用超过有效期试剂。
11. 试剂盒采用干冰加冰袋密封的泡沫盒运输，包装时泡沫盒中放入实时温度记录仪，对运输过程温度进行实时监测，若接收时温度高于 9℃，或者运输超过 3 天，可拒收本产品。

【参考文献】

1. Pao W, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, 2004, 101:13306-13311.
2. Mark Sanford, et al. Gefitinib A Review of its Use in the Treatment of Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Drugs, 2009, 69 (16): 2303-2326.

3. Eberhard DA., et al. Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor and in KRAS Are Predictive and Prognostic Indicators in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Chemotherapy Alone and in Combination With Erlotinib. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):5900-5909.

4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for NSCLC. V2.2009

5. Sharma SV, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer, 2007, 7(3):169-181.

6. Goebel G, et al. Circulating nucleic acids in plasma or serum (CNAPS) as prognostic and predictive marks in patients with solid neoplasias. Dis Markers, 2005, 21(3):105-120.

7. Fleischhacker M, et al. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer—a survey. Biochim Biophys Acta, 2007, 1775(1):181-232.

【基本信息】

注册人/生产企业名称：江苏为真生物医药技术股份有限公司

住 所：苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 C4 楼 201、301 室

联系方式：0512-81879848

售后服务单位名称：江苏为真生物医药技术股份有限公司

联系方式：4006-910-280

生产地址：苏州工业园区金鸡湖大道 99 号苏州纳米城西北区 16 栋 2 层

生产许可证编号：苏食药监械生产许 20100039 号

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

国械注准 20153401032

【说明书批准及修改日期】

核准日期：2020 年 08 月 11 日

修改日期：2020 年 12 月 18 日

