

血液肿瘤MRD动态监测研究及 伴随诊断方案

MRD in Hematologic Malignancy and Companion Diagnostic
Brief Report

概览标签：MRD、ctDNA、精准医疗、肿瘤治疗

报告提供的任何内容（包括但不限于数据、文字、图表、图像等）均系头豹研究院独有的高度机密性文件（在报告中另行标明出处者除外）。未经头豹研究院事先书面许可，任何人不得以任何方式擅自复制、再造、传播、出版、引用、改编、汇编本报告内容，若有违反上述约定的行为发生，头豹研究院保留采取法律措施，追究相关人员责任的权利。头豹研究院开展的所有商业活动均使用“头豹研究院”或“头豹”的商号、商标，头豹研究院无任何前述名称之外的其他分支机构，也未授权或聘用其他任何第三方代表头豹研究院开展商业活动。

摘要

01

血液肿瘤发病率和死亡率较高，并且具有多样性的发病特点

- 很多血液肿瘤的患者，在接受了治疗之后，处于临床缓解期，看似没有临床症状，但实际上，体内仍然存在残留的少量血液肿瘤细胞。残留的血液肿瘤细胞因为数量很少，不会引起身体任何复发病状和表现，所以很难通过显微镜观察或追踪肿瘤标志物等传统临床方法检测出这些癌细胞，但它们仍很有可能导致癌症复发，从而影响患者的生存率及生活质量。

02

MRD动态监测技术持续升级

- 目前血液肿瘤的临床试验高度重视MRD监测。MRD正逐渐替代传统的评估方法，成为临床试验新的评估终点。在目前多发性骨髓瘤的临床试验中，90%以上涉及MRD评估，其中27%的临床试验将MRD阴性率作为主要终点，67%的临床试验将其作为次要终点。
- 传统的血液肿瘤复发检测经历了形态学评估、流式细胞术以及分子生物学评估等方式，随着技术的发展，检测灵敏度虽然有所提升，但是在临床上依旧有各种限制因素导致难以广泛应用。目前，血液肿瘤常用的MRD动态监测方法包括了实时定量聚合酶链式反应技术(RT-PCR)、多参数流式细胞术(MFC)和二代基因测序(NGS)技术。

03

MRD动态监测可连续监测直至转移复发，贯穿肿瘤精准诊疗全过程

- 将高通量的NGS技术应用于癌症残留物检测，这是目前全球科研机构、临床医生和医疗企业广泛关注的前沿技术领域。NGS技术克服了之前MFC和PCR技术的局限性，针对BCR/TCR基因重排，只需要一套通用引物，即可获得所有的BCR/TCR克隆重排碱基序列，灵敏度可达 10^{-6} （在100万个骨髓/外周血有核细胞中检测到低至1个癌细胞），相当于敏感度提高了一百倍，而所需样本量仅为新一代流式细胞术（NGF）同等灵敏度下的十分之一。

更灵敏的血液肿瘤MRD动态监测技术更好地预示复发风险

MRD值越高，复发风险越大，由于技术的差异，不同技术下的MRD阴性和阳性之间有着不同的临界值。MFC和PCR技术在临床上已有广泛应用，但仍旧存在着灵敏度不足以准确预测预后、操作标准化不足、无法监测新的肿瘤克隆、无法评估免疫系统重建情况等痛点。

NGS技术克服了以上MFC和PCR技术的局限性，使更低水平的MRD也能被检测到。更灵敏的MRD分析提供了额外的预后信息，提高患者生存率。

目录

CONTENTS

◆ 名词解释	05
◆ MRD动态监测在血液肿瘤临床诊疗中的应用	06
• 常见血液肿瘤及发病率	07
• 血液肿瘤MRD动态监测	08
• MRD动态监测在血液肿瘤临床治疗中的意义及价值	09
• 更灵敏的MRD动态监测技术更好地预示复发风险	10
◆ MRD动态监测在血液肿瘤临床诊疗中的发展趋势	11
• 基于NGS技术的MRD动态监测	12
• MRD动态监测服务商与药企合作加深	13
• 血液肿瘤MRD动态监测加速新药研发	14
◆ 至本医疗介绍及相关成果	15
• 至本淋系血液肿瘤MRD动态监测产品	16
• 至本产品性能验证	17
◆ 方法论	18
◆ 法律声明	19

图表目录

List of Figures and Tables

图表1:	主要血液肿瘤介绍	-----	07
图表2:	血液肿瘤诊疗痛点	-----	08
图表3:	对血液肿瘤残留病灶的准确监测是精准治疗的基础	-----	08
图表4:	MRD动态监测在临床中的应用	-----	09
图表5:	CSCO指南中急性淋巴细胞白血病（ALL）的缓解后分层治疗	-----	09
图表5:	更灵敏的MRD分析为患者带来更长的无进展生存期	-----	10
图表6:	临床常用的MRD检测方法及其优缺点	-----	12
图表7:	涉及到MRD检测的血液瘤药物临床试验举例	-----	13
图表8:	MRD作为替代终点的潜力正被广泛关注	-----	14
图表9:	至本淋系血液肿瘤NGS-MRD“觅源”	-----	16
图表10:	至本淋系血液肿瘤MRD产品的性能验证	-----	17

名词解释

TERMS

- ◆ **Blincyto:** 获批的首款通过人体T细胞来毁灭白血病细胞的药物，T细胞是一种白细胞或淋巴细胞。这款药物可作为CD19蛋白与CD3蛋白之间的一种连接器，CD19被发现于大多数B细胞淋巴瘤细胞表面，而CD3是T细胞表面的一种蛋白质。这款药物适用于治疗后癌症又恶化（复发性）或对先前治疗无效（难治性）的患者。
- ◆ **CDE (Center for Drug Evaluation):** 国家药品监督管理局药品注册技术审评机构，为药品注册提供技术支持。按照国家药品监督管理局颁布的药品注册管理有关规章，负责组织对药品注册申请进行技术审评，承办国家药品监督管理局交办的其他事项。
- ◆ **ClonoSEQ:** ClonoSEQ分析是一种体外诊断，它使用NGS来鉴定和定量从患有急性淋巴细胞白血病（ALL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）或多发性骨髓瘤（MM）的患者骨髓中提取的DNA中B细胞受体（BCR）基因重排序列。
- ◆ **EMA (European Medicines Agency):** 欧洲药品管理局，主要负责欧盟各成员国药品管理工作，如申请上市的新药进行技术审评和监督管理、药品上市后疗效与安全性监控等。
- ◆ **FDA (Food and Drug Administration):** 美国食品药品监督管理局，由美国国会即联邦政府授权，是专门从事食品与药品管理的最高执法机关。
- ◆ **NCCN (National Comprehensive Cancer Network):** 美国国立综合癌症网络，每年发布的各种恶性肿瘤临床实践指南，得到了全球临床医师的认可和遵循。NCCN作为美国21家顶尖肿瘤中心组成的非营利性学术组织，其宗旨是在全球范围内提高肿瘤服务水平，造福肿瘤患者。
- ◆ **NGS (Next Generation Sequencing):** 二代测序是一种高通量测序方法，可以对DNA或RNA样本的碱基对进行快速测序。
- ◆ **前体B细胞型ALL:** 淋巴白血病的一种形式，也是最常见类型的急性淋巴性白血病。

Chapter 1

MRD动态监测在血液肿瘤临床诊疗中的应用

- ❑ 常见血液肿瘤及发病率
- ❑ 血液肿瘤MRD动态监测
- ❑ MRD动态监测在血液肿瘤临床治疗中的意义及价值
- ❑ 更灵敏的MRD动态监测技术更好地预示复发风险



■ 常见血液肿瘤及发病率

• 根据中国癌症登记中心数据显示，2019年我国血液肿瘤新增患者约20万人，血液肿瘤的发病率和死亡率有逐年增高的趋势，包括白血病、恶性淋巴瘤及多发性骨髓瘤等

主要血液肿瘤介绍

	亚类	发病率	描述	
淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤（HL）	0.5/10万	淋巴瘤是我国常见的恶性肿瘤，包括非霍奇金淋巴瘤（NHL，约占 90%）和霍奇金淋巴瘤（HL）两类，HL治疗方案简单，预后较好	□ 常见的血液肿瘤主要包括各类白血病、多发性骨髓瘤以及恶性淋巴瘤。
	非霍奇金淋巴瘤（NHL）	6.6/10万		
白血病	急性淋巴细胞白血病（ALL）	0.67/10万	- 当骨髓或者外周血的恶性肿瘤细胞超过20%时便为白血病，按病程分为急性白血病（AL）和慢性白血病（ML），按病变细胞类别分为髓系的粒、单、红、巨核系和淋巴系的T/B细胞系白血病 - AL以原始及早幼细胞为主，疾病发展迅速，病程数月，主要治疗方法为化疗 - ML发展缓慢，病程数年，中位的发病年龄为 53 岁，未经治疗的自然病程约为 3 年	□ 根据国家癌症中心2022年发布的中国癌症发病和死亡数据显示，中国癌症负担较重，其中白血病和淋巴瘤是影响程度排名较前的血液肿瘤。血液肿瘤发病率和死亡率较高，并且具有多样性的发病特点，随着科学技术的发展，越来越多的罕见类型血液肿瘤逐渐被发现。
	慢性淋巴细胞白血病（CLL）	0.3/10万		
	急性髓系白血病（AML）	1.6/10万		
	慢性髓系白血病（CML）	0.39-0.55/10万		
骨髓瘤	多发性骨髓瘤/浆细胞骨髓瘤（MM）	2/10万	通常会导致大范围的骨骼破坏，并伴有溶骨性病变、骨质疏松症及/或病理性骨折	

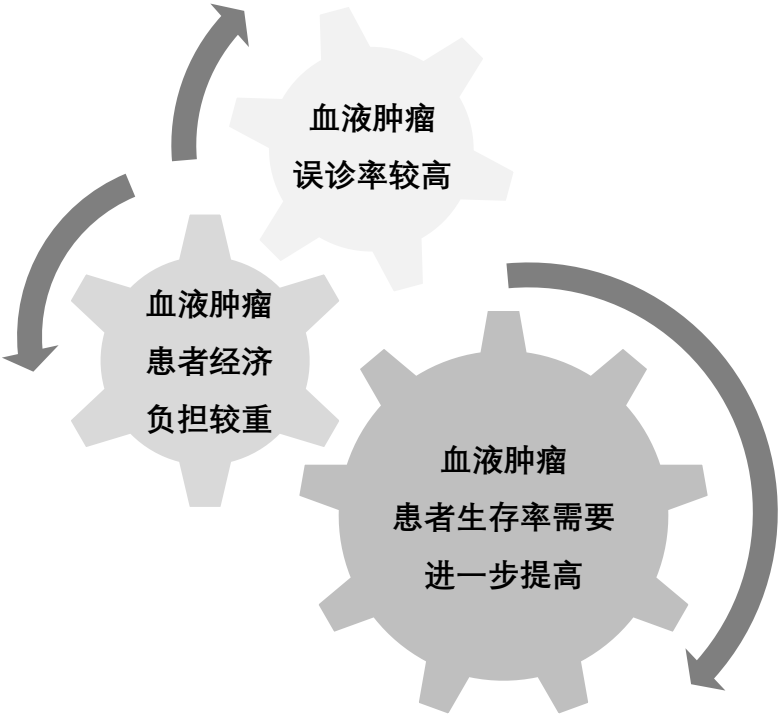
来源：Globocan 2020，广发证券，头豹研究院

血液肿瘤MRD动态监测

- 微小残留病灶 (minimal residual disease, MRD) 是指按目前的治疗标准经治疗取得完全缓解后体内残存微量肿瘤细胞的状态

血液肿瘤诊疗痛点

中国血液肿瘤的诊疗尚存在一些亟待解决的问题



来源：头豹研究院

对血液肿瘤残留病灶的准确监测是精准治疗的基础

定义

MRD主要指在治疗后体内持续存在的低于常规检测限的残留肿瘤细胞或者相关生物标志物，作为一种新兴的生物标志物，可以用于血液肿瘤的预防、诊断、治疗、预后及复发监测等全过程，让患者获得更好的治疗。

很多血液肿瘤的患者在接受了治疗之后，处于临床缓解期时，看似没有临床症状，但实际上可能体内仍然存在残留的少量血液肿瘤细胞。残留的血液肿瘤细胞因为数量很少，不会引起身体任何复发病状和表现，所以很难通过显微镜观察或追踪肿瘤标志物等传统临床方法检测出这些癌细胞，但它们很有可能导致癌症复发，从而影响患者的生存率及生活质量。

2016年8月	国际骨髓瘤工作组（IMWG）发布多发性骨髓瘤中MRD的评估标准共识，规范对MRD阴性的定义
2016年11月	NCCN在多发性骨髓瘤的临床指南中增加了对MRD的检测
2018年3月	FDA批准了安进公司的Blincyto用于前体B细胞型ALL患者，首次将MRD用于法规决策
2018年8月	EMA发布了使用MRD作为替代多发性骨髓瘤临床终点指标的指导草案
2018年9月	FDA批准了第一个使用NGS技术的MRD检测产品ClonoSEQ Assay，用于检测ALL型白血病和多发性骨髓瘤的MRD
2020年1月	FDA定稿了MRD作为药物研发生物标记物提交临床审批的指导文件
2021年11月	CDE发布《多发性骨髓瘤药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则》，鼓励合理应用MRD检测方法

MRD动态监测在血液肿瘤临床治疗中的意义及价值

- MRD已成为血液肿瘤疗效评价的标准之一，是比传统疗效标准更深层次的疗效评估标准，能够辅助医生尽早调整治疗方案，预测复发情况，进一步提升患者生存率

MRD动态监测在临床中的应用

❑ 预测复发：

MRD检测已成为血液肿瘤疗效评价的标准之一，是比传统疗效标准更深层次的疗效评估标准，它能更敏感、更深层次地反映疾病的缓解深度，且与疾病的预后密切相关。多发性骨髓瘤（MM）患者接受治疗后的完全缓解率超过50%，但大部分患者仍会复发，《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2020年修订）》指出，多发性骨髓瘤（MM）患者应在完全缓解后进行MRD疗效评估。

❑ 用药指导：

2020年1月，美国食品药品监督管理局发布MRD作为血液肿瘤药物研发的指导文件《Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry》。

❑ 指导缓解后治疗分层：

在临床应用中，诱导缓解治疗早期、诱导缓解治疗后及巩固治疗开始前的MRD水平是判定疾病危险程度的重要依据。在诱导缓解阶段需要根据疾病危险程度采用不同强度的治疗方案，在诱导缓解后对MRD阴性的病人降低后期治疗强度，以减少毒副作用。《成人ALL诊疗规范（2018版）》和《中国临床肿瘤协会（CSCO）恶性血液病诊疗指南2021》中均指出，急性淋巴细胞白血病（ALL）整个治疗期间应强调规范的MRD监测，并根据MRD监测结果进行危险度和治疗方案的调整。MRD持续阴性患者可继续多药联合化疗或考虑自体造血干细胞移植，MRD阳性患者需优先考虑异基因造血干细胞移植。

CSCO指南中急性淋巴细胞白血病（ALL）的缓解后治疗分层

分型	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
低危组 MRD持续阴性	年龄 < 60岁	多药联合化疗方案巩固治疗后进入维持治疗	基因造血干细胞移植 (有合适供者)	自体造血干细胞移植 (巩固治疗后)
	年龄 ≥ 60岁	多药联合化疗方案巩固治疗后进入维持治疗	参加临床研究	
高危组 或MRD阳性	年龄 < 60岁	异基因造血干细胞移植（HLA相合供者或替代供者） 或：贝林妥欧单抗治疗后桥接异基因造血干细胞抑制	参加临床研究	
	年龄 ≥ 60岁	多药联合化疗方案巩固治疗 或：贝林妥欧单抗治疗后进入维持治疗	参加临床研究	

来源：头豹研究院

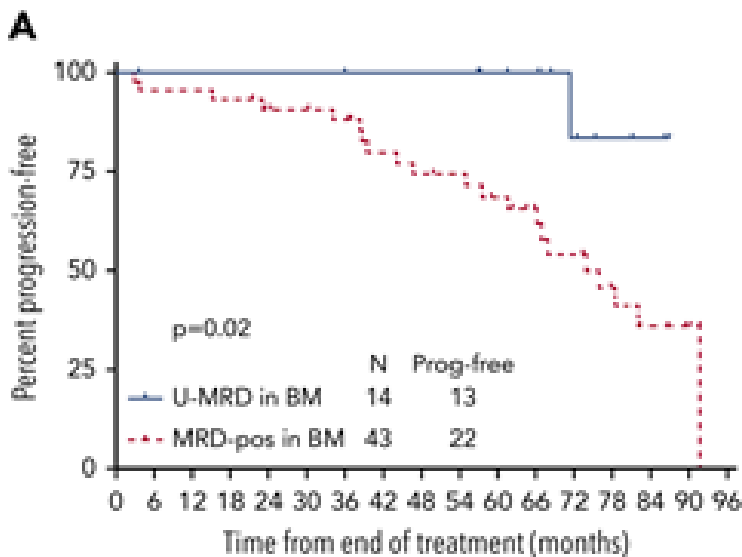
更灵敏的MRD动态监测技术更好地预示复发风险

- 随着技术的进步，更低水平的MRD也能被检测到，更灵敏的MRD分析提供了额外的预后信息，帮助医生提高患者生存率

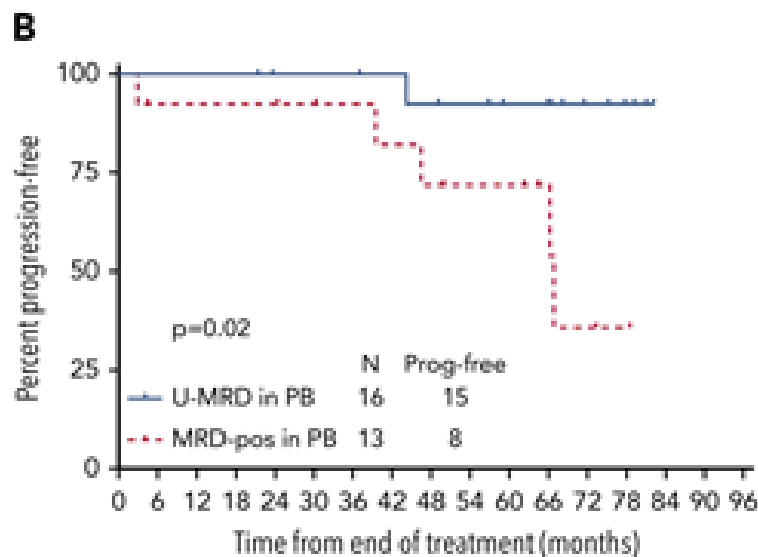
更灵敏的MRD分析为患者带来更长的无进展生存期

- 发表在2019年《Blood》的一项慢性淋巴细胞白血病（CLL）用氟达拉滨、环磷酰胺联合利妥昔单抗（FCR）方案一线治疗的研究中，对骨髓中多色流式（MFC，灵敏度 10^{-4} ）MRD阴性的62例CLL患者，通过NGS技术（灵敏度 10^{-6} ）检测其骨髓和外周血的MRD，发现75%的患者骨髓呈现NGS MRD阳性，45%的患者外周血呈现NGS MRD阳性；**NGS MRD阴性的患者具有更长的无进展生存期。**

MRD不同状态下CLL患者的无进展生存曲线



根据骨髓中的 MRD 状态通过 NGS 从治疗结束（EOT）开始的 PFS。57例患者有BM标本可用。



根据外周血单核细胞中的 MRD 状态来自 EOT 的 PFS，29例患者有PBMC标本。

- 在CLL的一线FCR治疗后，大多数在骨髓中多色流式（MFC，灵敏度 10^{-4} ）MRD阴性的患者具有NGS可检测到的MRD，表明更灵敏的MRD分析提供了额外的预后信息。随着技术的进步，更低水平的MRD也能被检测到，最佳“临界点”仍有待确定，并且可能取决于治疗和背景。
- 目前，血液肿瘤的临床试验高度重视MRD监测。MRD正逐渐替代传统的评估方法，成为临床试验新的评估终点。在目前多发性骨髓瘤的临床试验中，90%以上有MRD评估，其中27%的临床试验将MRD阴性率作为主要终点，67%的临床试验将其作为次要终点。
- MRD值越高，复发风险越大，由于技术的差异，不同技术下的MRD阴性和阳性之间有着不同的临界值。**越灵敏的MRD检测技术越能够更好地预示复发风险。**

Chapter 2

MRD动态监测在血液肿瘤临床诊疗中的发展趋势

- 基于NGS技术的MRD动态监测
- MRD动态监测服务商与药企合作加深
- 血液肿瘤MRD动态监测加速新药研发



血液肿瘤MRD的伴随诊断

- 基于NGS技术的MRD动态监测具有样本制备容易、灵敏度高和标准化程度高的特点，早已受到国内外专家的认可和推荐并被列入多个临床指南，未来在临床中的接受程度将进一步提升

临床常用的MRD检测方法及其优缺点

	流式细胞术	PCR	NGS
检测原理	癌细胞表面抗原	PCR特异性扩增突变/融合基因，ASO-PCR检测BCR/TCR重排	通过高通量测序检测所有BCR/TCR重排
检测灵敏度	0.1%-0.01%	0.01%-0.001%	0.0001%
样本要求	新鲜样本	新鲜或冷冻样本均可	新鲜或冷冻样本均可
标准化程度	低	高	高
优点	- 快速 - 直接定量	高灵敏度	- 超高灵敏度 - 可检测进化或者新的肿瘤克隆 - 可监控免疫恢复和重建
缺点	- 缺乏标准化 - 经验要求高 - 样本需求量大	- 通量低 - 假阳性略高	成本略高

- ❑ 目前，对于血液肿瘤常用的MRD检测方法包括了聚合酶链式反应（PCR）技术，多色流式细胞术（MFC）和新一代测序（NGS）技术。流式细胞术和PCR技术在临床上已有广泛应用，但仍旧存在着灵敏度不足以准确预测预后、操作标准化不足、无法监测新的肿瘤克隆、无法评估免疫系统重建情况等痛点。
- ❑ 将高通量的NGS技术应用于癌症残留物检测，是目前全球科研机构、临床医生和医疗企业广泛关注的**前沿技术领域**。NGS技术克服了以上MFC和PCR技术的局限性，针对BCR/TCR基因重排，只需要一套通用引物，即可获得所有的BCR/TCR克隆重排碱基序列，灵敏度可达 10^{-6} （在100万个骨髓/外周血有核细胞中检测到低至1个癌细胞），相当于敏感度提高了一百倍，而所需样本量仅为新一代流式细胞术（NGF）同等灵敏度下的十分之一。国外基于NGS技术的MRD检测临床应用较为成熟。血液肿瘤的检测方式较多，国内基于NGS技术的MRD检测在临床端的接受程度不够，需要一定的时间提升渗透率。

基于NGS技术的MRD检测早已受到国内外专家的认可和推荐并被列入多个临床指南，未来在临床中的接受程度将进一步提升

- 2017/2018版《NCCN急性淋巴细胞白血病临床实践指南》
- 2017版《NCCN多发性骨髓瘤临床实践指南》
- 2016年版《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南》
- 2017年版《中国多发性骨髓瘤诊治指南》
- 2020年版《中国多发性骨髓瘤诊治指南》

来源：至本医疗，头豹研究院

MRD动态监测服务商与药企合作加深

- 无论是国内还是国外的药企，开展血液肿瘤药物临床试验时往往会涉及到MRD检测，MRD动态监测服务企业可以将自己的血液肿瘤MRD监测产品植入药企临床试验，为药企提供伴随诊断服务，与药企实现合作共赢

涉及到MRD检测的血液瘤药物临床试验举例

企业		项目	MRD监测
国内	天境生物科技（上海）有限公司	评价TJ011133单药及联合阿扎胞苷（AZA）治疗急性髓系白血病（AML）或骨髓增生异常综合征（MDS）患者的安全性和耐受性、药代动力学、药效动力学以及初步疗效的多中心、开放I/IIa期临床研究	观察完全缓解的AML/MDS患者骨髓检测骨髓MRD与预后的相关性
	辉瑞投资有限公司	在对至少一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节类药物和一种抗 CD38 抗体难治的中国多发性骨髓瘤（三重难治性 MM）受试者中评价 Elranatamab （PF 06863135） 的安全性、药代动力学、药效学和疗效的 IB/II 期开放性研究	测量MRD阴性率
国外	Teva Pharmaceuticals USA	盐酸苯达莫司汀、氯法拉滨和依托泊苷治疗年轻的复发性或难治性血液系统恶性肿瘤患者	评估白血病参与者在每个治疗周期结束时出现的MRD水平
	Janssen Research & Development, LLC	Talquetamab在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的研究	检测MRD阴性率
	Gilead Sciences	Magrolimab单一疗法或Magrolimab 联合阿扎胞苷治疗血液系统恶性肿瘤患者	使用多参数流式细胞术对治疗参与者进行MRD检测

- ❑ 无论是国内还是国外的药企，开展血液肿瘤药物临床试验时往往会关注到微小残留病灶水平，MRD动态监测服务企业可以将自己的血液肿瘤MRD监测产品植入药企临床试验，为药企提供伴随诊断服务，与药企实现合作共赢。

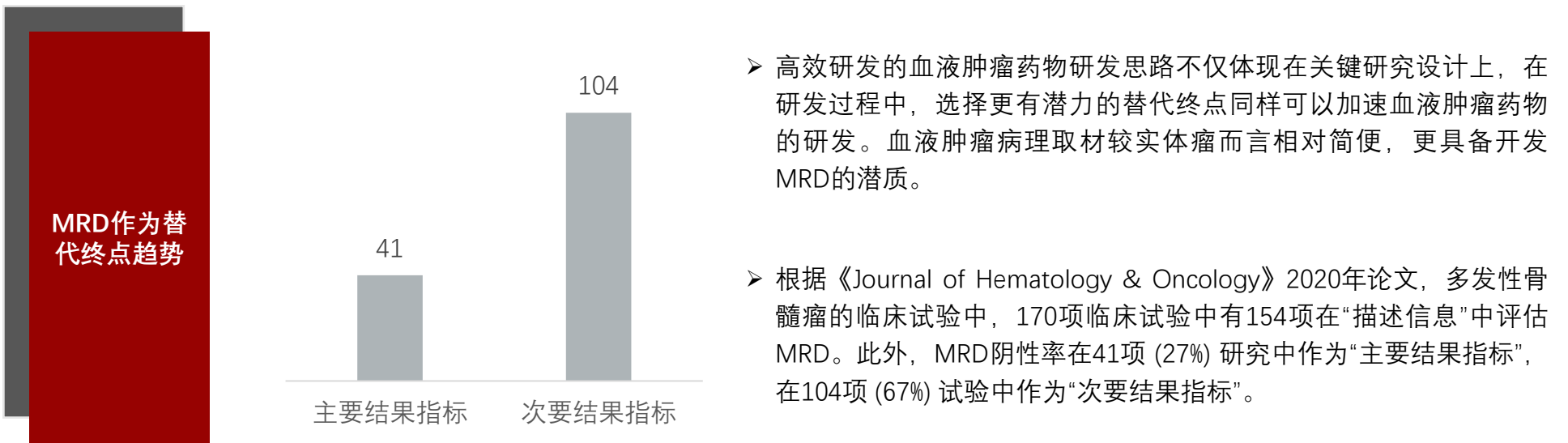
❑ MRD动态监测服务企业和制药企业常见合作模式包括新适应症及伴随诊断产品开发、创新药物研发及商业化进程推进和共建中心实验室。参与合作的制药企业大多为行业头部。药企需求MRD动态监测服务企业拥有优异的检测性能和良好的实验室资质，以保证临床试验数据准确，且能满足药物研发过程中的合规需求。

❑ 未来随着血液肿瘤MRD动态监测应用范围的进一步扩展，药企与MRD动态监测服务企业将在多个方面开展更深入的合作。

血液肿瘤MRD动态监测加速新药研发

- 在血液肿瘤领域，国内外临床用药差异在不断缩小，并逐步实现向同步研发过渡。在这种新的研发局面下，国内血液肿瘤领域的药物研发迎来新的机遇与挑战，MRD作为替代终点的潜力正被广泛关注

MRD作为替代终点的潜力正被广泛关注



□ 血液肿瘤MRD动态监测在血液肿瘤药物研发中的地位不断加深，MRD作为替代终点的潜力正被广泛关注，逐渐替代传统的评估方法成为临床试验新的评估终点。

□ 国家为了更好地指导血液肿瘤新药研发，尤其是关键性注册临床研究，发布了一系列检测微小残留病的技术指导原则。

□ 目前血液肿瘤的临床试验高度重视MRD监测，MRD动态监测服务企业和制药企业的合作将不断推动血液肿瘤药物研发效率的提升。

国家指导政策发布

《急性淋巴细胞白血病药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则》	针对在我国研发的 ALL 新药，对临床研究尤其关键性注册临床研究中进行 MRD 检测提出观点和建议，适用于在成人和儿童 ALL 人群中开展的临床研究
《慢性髓细胞白血病药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则》	针对在我国研发的用于治疗费城染色体（Ph）+ 慢性髓细胞白血病（Chronic myeloid leukemia, CML）的新药，对临床研究尤其关键性注册临床研究中进行分子学水平MRD检测提出观点和建议，供药物研发的申请人和研究者参考
《多发性骨髓瘤药物临床试验中应用微小残留病的技术指导原则》	针对在我国研发的多发性骨髓瘤新药，对临床研究，尤其是关键性注册临床研究中进行分子学水平MRD检测提出观点和建议，供药物研发的申请人和研究者参考

Chapter 3

至本医疗介绍及相关成果

- 至本淋系血液肿瘤MRD动态监测产品
- 至本产品性能验证



至本淋系血液肿瘤MRD动态监测产品

- 至本医疗自主研发了一款应用NGS技术在DNA层面检测BCR/TCR克隆重排的产品，通过识别和追踪淋系肿瘤细胞携带的克隆重排序列来监测ALL、CLL、MM和淋巴瘤的MRD

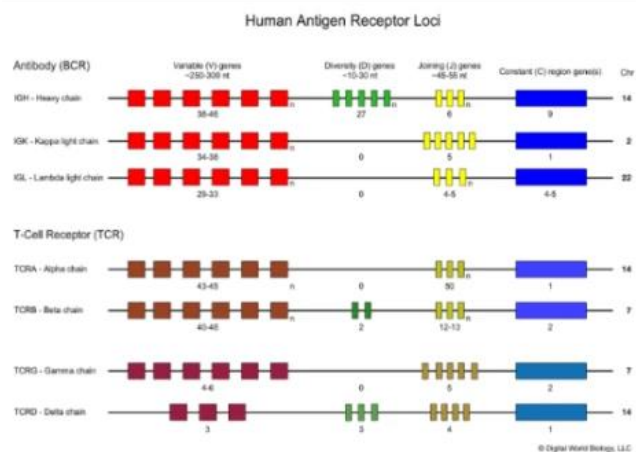
至本淋系血液肿瘤NGS-MRD“觅源”



- 至本医疗重磅推出的MRD产品“觅源”是一款基于NGS技术的MRD动态监测产品，适用于淋系血液肿瘤。“觅源”可以在一管反应中检测BCR克隆重排或TCR克隆重排，灵敏度可达 10^{-6} 。其通过对淋系肿瘤（包括急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤和淋巴瘤）患者的骨髓液/外周血/组织等诊断样本进行BCR/TCR克隆重排检测，明确主克隆类型和其碱基序列；治疗后在医生建议的时间点对患者骨髓液/外周血进行BCR/TCR克隆重排检测，追踪诊断样本中所检测到的主克隆序列，用以临床预后判断、复发监测和指导治疗决策。

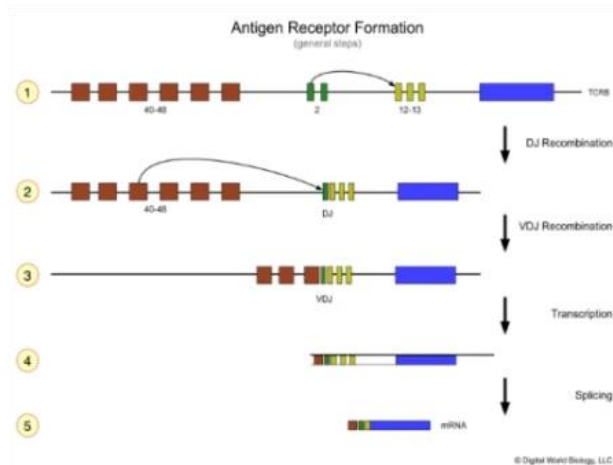
BCR/TCR单克隆重排是淋系血液肿瘤的重要特征。临床上应用这一独特特征，将BCR/TCR克隆重排检测用于淋系血液肿瘤的辅助诊断和MRD监测。觅源进行B细胞受体（BCR）或T细胞受体（TCR）的NGS测序技术监测MRD，相比传统的MFC与PCR法，特异性及灵敏度更高；其次，觅源使用同一管反应即可获得所有BCR/TCR基因的文库构建，节约了样本量，减少了人工操作的环节，并通过同时检测所有形式的克隆重排序列和频率，监测癌细胞残留和新克隆的出现。

BCR和TCR的V-D-J基因重排过程



抗原受体基因的V-D-J基因片段

来源：至本医疗，头豹研究院



V-D-J基因重排

觅源NGS-MRD动态监测优势

对克隆重排进行监测，避免临床治疗介入后对细胞免疫抗原的影响

针对淋系血液肿瘤特殊性，增加重要融合基因BCL1-IGH和BCL2-IGH的检测和监测

准确度高

灵敏度高

添加专属定制

节约样本量

基于NGS的MRD动态监测，检测灵敏度高达 10^{-6} - 10^{-7} ，能够更精确地预测复发

可在同一管中检测所有基因的重排类型，节约样本量



至本产品性能验证

- 美国血液学会（ASH）年会是全球血液学领域规模最大、涵盖最全面的国际学术盛会之一，2021年末的ASH年会上，至本医疗有多项研究结果发布

至本淋系血液肿瘤MRD产品的性能验证

□ 题目：《Validation of Next Generation Sequencing-Based Clonality Assays for Diagnosis and Minimal Residual Disease Tracking in Lymphoid Malignancies》

□ 目的及结论：研究验证至本应用NGS技术在DNA层面检测BCR/TCR克隆重排的产品用于淋系肿瘤诊断和MRD检测的性能，使用的样本包括细胞株和ALL、CLL、MM、淋巴瘤以及急性淋变的慢性粒细胞白血病（CML）患者的骨髓/外周血/组织等临床诊断样本的基因组DNA（gDNA），以及淋巴瘤患者的外周血gDNA和ctDNA。**研究证明这是一款广泛适用于淋系血液肿瘤（包括ALL、CLL、MM、淋巴瘤和有急淋变风险的CML），可作为其诊断和MRD监测的具有极高灵敏度的检测产品。**

研究结果

克隆重排检测

BCR/TCR克隆重排检测为基于两轮多重PCR后的NGS检测。第一轮PCR使用各基因的多重PCR引物进行分管反应或同一管中进行反应，扩增得到决定BCR或TCR多样性的互补决定区3（CDR3）的序列，第二轮PCR将样本特异的标签和测序接头加到PCR产物中。检测结果显示，B细胞起源的淋系肿瘤（包括B-ALL、MM、CLL和B细胞淋巴瘤）中90%以上的样本可检测到BCR主克隆（或称为优势克隆）重排，T细胞起源的淋系肿瘤（包括T-ALL和T细胞淋巴瘤）中90%以上的样本可检测到TCR主克隆重排，而且一半以上的患者可检测到多种类型的主克隆重排。同一个CML患者的慢性期和急淋期样本中可检测到同一主克隆重排。

线性关系

将B-ALL细胞株NALM6和REH、T-ALL细胞株Jurkat和皮肤T细胞淋巴瘤细胞株H9的gDNA用正常外周血gDNA稀释至不同数量级的克隆频率，在不同的gDNA投入量（0.2 μg, 2 μg和20 μg）下用NGS检测细胞株携带的特异的BCR/TCR克隆重排的频率。结果显示，在1到10⁻⁶不同数量级的克隆频率下，检测值和理论值具有很好的线性关系，且斜率在0.93-1.06之间。线性关系表明，不管是诊断样本还是MRD样本，其肿瘤细胞的频率检测值和真实频率是一致的；最低检测频率与gDNA投入量（对应投入细胞数）相关，gDNA投入量为20 μg时可保障10⁻⁶水平的MRD被稳定准确地检出。

最低检测限

将细胞株和临床样本的gDNA用正常外周血gDNA稀释后进行检测，结果显示，不管是BCR克隆重排检测还是TCR克隆重排检测，其最低检测限都在1到2个癌细胞之间。表明该产品具有很高的灵敏度，投入检测的癌细胞在1-2个时会有95%的概率被检出；超过2个癌细胞时会被100%检出。

淋巴瘤组织和外周血配对样本检测

将淋巴瘤患者的癌组织gDNA、外周血gDNA和/或ctDNA用同样的NGS方法进行克隆重排检测。结果显示，其外周血gDNA可检测到淋巴瘤组织和/或ctDNA中的主克隆重排序列，且该克隆型在外周血gDNA中的频率与淋巴瘤侵袭性和骨髓/外周血浸润程度相关。

方法论

- ◆ 头豹研究院布局中国市场，深入研究19大行业，持续跟踪532个垂直行业的市场变化，已沉淀超过100万行业研究价值数据元素，完成超过1万个独立的研究咨询项目。
- ◆ 头豹研究院依托中国活跃的经济环境，研究内容覆盖整个行业发展周期，伴随着行业内企业的创立，发展，扩张，到企业上市及上市后的成熟期，头豹各行业研究员积极探索和评估行业中多变的产业模式，企业的商业模式和运营模式，以专业视野解读行业的沿革。
- ◆ 头豹研究院融合传统与新型的研究方法论，采用自主研发算法，结合行业交叉大数据，通过多元化调研方法，挖掘定量数据背后根因，剖析定性内容背后的逻辑，客观真实地阐述行业现状，前瞻性地预测行业未来发展趋势，在研究院的每一份研究报告中，完整地呈现行业的过去，现在和未来。
- ◆ 头豹研究院密切关注行业发展最新动向，报告内容及数据会随着行业发展、技术革新、竞争格局变化、政策法规颁布、市场调研深入，保持不断更新与优化。
- ◆ 头豹研究院秉承匠心研究，砥砺前行的宗旨，以战略发展的视角分析行业，从执行落地的层面阐述观点，为每一位读者提供有深度有价值的研究报告。

法律声明

- ◆ 本报告著作权归头豹所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得头豹同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“头豹研究院”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何证券或基金投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告或证券研究报告。在法律许可的情况下，头豹可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，头豹对该等信息的准确性、完整性或可靠性不做任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映头豹于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据。在不同时期，头豹可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告或文章。头豹均不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，头豹对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。



头豹研究院简介

- ◆ 头豹是中国领先的原创行企研究内容平台和新型企业服务提供商。围绕“协助企业加速资本价值的挖掘、提升、传播”这一核心目标，头豹打造了一系列产品及解决方案，包括：**报告/数据库服务、行企研报服务、微估值及微尽调自动化产品、财务顾问服务、PR及IR服务**，以及其他以企业为基础，利用大数据、区块链和人工智能等技术，围绕产业焦点、热点问题，基于丰富案例和海量数据，通过开放合作的增长咨询服务等
- ◆ 头豹致力于以优质商业资源共享研究平台，汇集各界智慧，推动产业健康、有序、可持续发展



备注：数据截止2022.6

四大核心服务

研究咨询服务

为企业提供定制化报告服务、管理咨询、战略调整等服务

企业价值增长服务

为处于不同发展阶段的企业，提供与之推广需求相对应的“内容+渠道投放”一站式服务

行业排名、展会宣传

行业峰会策划、奖项评选、行业白皮书等服务

园区规划、产业规划

地方产业规划，园区企业孵化服务



研报阅读渠道

◆ 头豹官网：登录 www.leadleo.com 阅读更多研报

◆ 头豹小程序/微信小程序：搜索“头豹”，手机可便捷阅读研报

◆ 头豹交流群：可添加企业微信13080197867，身份认证后邀您进群

详情咨询



客服电话

400-072-5588



上海

王先生： 13611634866

李女士： 13061967127



深圳

李先生： 18916233114

李女士： 18049912451



南京

杨先生： 13120628075

唐先生： 18014813521

