

中国表皮生长因子受体基因敏感性突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2015 版)

中国医师协会肿瘤医师分会 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会

【主题词】 癌,非小细胞肺; 表皮生长因子受体; 间变淋巴瘤激酶; 诊断; 治疗

【Subject words】 Carcinoma, non-small cell lung; Epidermal growth factor receptor; Anaplastic lymphoma kinase;

Diagnosis; Therapy

肺癌的发病率和死亡率均居我国恶性肿瘤第 1 位^[1], 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占 85%。大多数 NSCLC 患者确诊时即为晚期, 治疗以化疗等全身性治疗为主。近年来, 随着一系列肿瘤驱动基因的发现, NSCLC 的分型由过去单纯的病理组织学分型, 进一步细分为含不同驱动基因的分子亚型。而针对驱动基因的个体化分子靶向治疗因其显著的疗效和良好的安全性, 已成为晚期 NSCLC 的标准治疗。特别是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 和间变淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂 (anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor, ALK-TKI) 的发现, 在 NSCLC 个体化分子靶向治疗的发展历程中具有里程碑式的意义^[2-3]。

EGFR 是一种跨膜受体, 与细胞增殖、转移、凋亡等多种信号传导通路有关。EGFR 突变主要包括 4 种类型: 19 外显子缺失突变、21 外显子点突变、18 外显子点突变和 20 外显子插入突变^[4]。最常见的 EGFR 突变为 19 外显子缺失和 21 外显子 L858R 突

变, 二者均会导致酪氨酸激酶结构域活化, 且均为 EGFR-TKI 的敏感性突变, 18 外显子 G719X、20 外显子 S768I 和 21 外显子 L861Q 突变亦均为敏感性突变, 20 外显子的 T790M 突变与 EGFR-TKI 获得性耐药有关, 还有许多类型的突变临床意义尚不明确^[5-6]。肺腺癌患者 EGFR 基因敏感性突变阳性率在高加索人群约为 10%, 在亚裔人群和我国均为 50% 左右^[7]。

ALK 最早在间变性大细胞淋巴瘤的一个亚型中被发现, 并因此得名。继 2007 年 Soda 等^[8]首次报道了在 NSCLC 中发现染色体 2p 的易位, 造成棘皮动物微管相关类蛋白 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like4, EML4) 的 N-端与 ALK 的激酶区融合产生一个融合基因之后, 一系列研究显示, EML4-ALK 易位有多种变异, 且均可导致具有催化活性的激酶融合蛋白变异体的表达, 而动物实验证实该激酶具有致癌性。EML4-ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者已经被定义为 NSCLC 的一种特殊亚型, 主要出现在不吸烟或少吸烟的肺腺癌患者。ALK 也与其他基因融合而实现活化, 如与 PTPN3、TFG、KIF5B、KLC1、STRN、TPR 及 HIP1 基因等。西方 NSCLC 患者 ALK 融合基因阳性率约为 3%~7%, 中国 NSCLC 患者阳性率约为 3%~11%^[9], 而在 EGFR、K-ras、人表皮生长因子受体 2 或 TP53 等基因无突变的 NSCLC 患者中, ALK 融合基因阳性率达 25%; 我国 EGFR 和 K-ras 均为野生型的腺癌患者, ALK 融合基因的阳性率高达 30%~42%^[10-11]。

已有多项临床研究证明, EGFR-TKI 和 ALK-TKI 能分别使 EGFR 基因敏感性突变和 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者显著获益^[12-18]。EGFR-TKI

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.10.018

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863 计划) (2011AA02A110); 国家重大新药创制科技重大专项 (2012ZX09303012、2013ZX09101002-001-001、2014ZX09304003-003-002); 卫生部卫生公益性行业科研专项 (200902002-1); 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室 2012 年度阶梯计划项目 (Z121102009212055); 中央保健专项资金 (W2013BJ40); 北京市科技计划肺癌早期发现和规范化治疗关键技术研究项目 (D141100000214003、D141100000214005); 国家科技支撑计划 (2014BAI09B01)

通信作者: 石远凯, Email: syuankai@cicams.ac.cn

吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼和 ALK-TKI 克唑替尼相继于 2005 年 2 月 25 日、2007 年 3 月 17 日、2011 年 6 月 7 日和 2013 年 1 月 22 日被中国食品与药品监督管理局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 批准上市,为改善晚期 NSCLC 患者的生存带来新的契机。

在 NSCLC 患者中检测 EGFR、ALK 基因状态具有重要的临床意义,美国和欧盟的权威学术机构均已制订出各自的检测和治疗指南。为了规范我国该领域的临床实践,中国医师协会肿瘤医师分会和中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会 2013 年组织我国专家制订了本指南并于 2014 年更新,本指南为更新的 2015 年版。

一、EGFR 基因突变检测

1. EGFR 基因突变检测的目标人群:推荐病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分、具有腺癌分化或不能分型的 NSCLC 患者进行 EGFR 基因突变检测,不吸烟或活检标本诊断的鳞癌患者也应进行检测^[19-24]。

2. EGFR 基因突变检测的实验室要求:进行 EGFR 基因突变检测的实验室应获得相关资质认证;检测者必须是接受过良好培训的技术人员,同时需要有实验室质量管理体系以确保检测结果的准确性。

3. EGFR 基因突变检测的标本类型和处理方法:手术切除和活检的组织标本是最常见的用于 EGFR 基因突变检测的标本类型,建议优先选择组织标本进行检测,规范处理的组织标本可以满足检测要求。原发灶和转移灶的组织标本均可用于 EGFR 基因突变检测;病理质控后的细胞学标本可以用于检测;外周血或体腔积液的无细胞上清等体液标本也可以用于检测,作为临床上无法获得组织或细胞标本时的补充^[25]。

应规范不同标本的处理方法,组织标本及细胞蜡块的固定应使用 10% 中性缓冲的福尔马林,避免使用酸性及含有重金属离子的固定液。活检组织标本一般固定 6~12 h,手术切除标本固定时间为 6~48 h。外周血标本采集可选用 EDTA 抗凝管,也可选用商品化的提取 cfDNA 的采血管,使用 EDTA 抗凝管采血建议在 2 h 内进行血浆分离。

肿瘤组织切片及细胞制片应由病理医师审阅复核,评估肿瘤细胞含量,必要时显微镜下定位标出肿瘤组织区域进行人工切割刮取组织,以保证有足量的肿瘤细胞提取 DNA。对于肿瘤细胞数量不达标的样本应该重新采集。应有措施避免不同病例组织

间的交叉污染。

所有标本均应该在尽量短的时间内完成检测。

4. EGFR 基因突变检测方法:目前检测 EGFR 基因突变最常用的方法是直接测序法、扩增阻遏突变系统和实时定量 PCR^[19-21, 26-27]。应使用 CFDA 批准上市的 EGFR 突变检测试剂盒。

在检测报告中,应包括患者的基本个人信息、病历号或登记号、病理诊断、标本类型、肿瘤细胞含量(如肿瘤细胞数量或百分比,体液标本不作此项要求)、检测方法、检测结果,同时标明标本接收日期和报告日期,由检测人及另一位有经验的医师审核并出具报告。检测结果中 EGFR 基因突变类型应用国际通用的人类基因组变异协会命名法则命名。

二、EGFR 基因敏感性突变晚期 NSCLC 患者的治疗

EGFR 基因敏感性突变包括:19 外显子缺失突变,21 外显子(L858R、L861Q)和 18 外显子(G719X)点突变以及 20 外显子(S768I)插入性突变。同时应未检测出 20 外显子 T790M 突变。

1. 一线治疗:推荐 EGFR 基因敏感性突变患者一线进行 EGFR-TKI 治疗^[13-14, 16, 24, 26, 28-30]。

2. 二线治疗:推荐之前未使用 EGFR-TKI 治疗的敏感性突变患者二线进行 EGFR-TKI 治疗^[24, 30-35]。

3. 维持治疗:EGFR 基因敏感性突变一线化疗获得完全缓解、部分缓解和稳定的患者可进行 EGFR-TKI 维持治疗^[24, 30, 36]。

对于根治性切除术后具有 EGFR 基因敏感性突变的 NSCLC 患者,不推荐 EGFR-TKI 进行术后辅助治疗。

三、ALK 融合基因检测

1. ALK 融合基因检测的目标人群:推荐病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分、具有腺癌分化或不能分型的 NSCLC 患者进行 EGFR 基因突变检测,不吸烟或活检标本诊断的鳞癌患者也应进行检测^[21, 24]。

2. ALK 融合基因检测的实验室要求:与本指南中 EGFR 基因突变检测的实验室要求相同。

3. ALK 融合基因检测的标本类型:肿瘤原发或转移部位的组织或细胞标本均可进行 ALK 融合基因检测,目前尚无对外周血或体腔积液的无细胞上清等体液标本进行检测的成熟手段,标本处理的要求与本指南中 EGFR 基因突变检测部分相同。

无论采用哪种标本类型,均应保证检测标本中肿瘤细胞含量及所占比例。石蜡组织切片厚度一般

为 4~5 μm , 切片时应有措施避免不同病例组织间的交叉污染。

所有标本均应在尽量短的时间内进行检测。建议一次性切出 EGFR 基因突变和 ALK 融合基因检测的切片, 以节约时间和避免重复切片浪费样本。

4. ALK 融合基因检测方法: 目前用于 ALK 融合基因的检测方法主要有荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 和实时定量 PCR 等^[21, 37-38]。

FISH 能特异和灵敏地检出 ALK 融合基因, 是检测 ALK 融合基因的经典方法, FISH 探针包括分离探针和融合探针, 分离探针与克唑替尼疗效显示较好的相关性。实时定量 PCR 能够灵敏地检测出已知常见类型的 ALK 融合基因。IHC 也是 ALK 融合基因的常用检测方法。

推荐: 经 CFDA 批准的 FISH、实时定量 PCR 及 IHC 检测方法均可用于检测 ALK 融合基因。

在检测报告中需要注明检测方法、检测平台, FISH 法需要注明肿瘤细胞数及阳性细胞比例。对患者、标本等基本信息的要求可参考 EGFR 基因检测部分。

四、ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的治疗

推荐: ALK 融合基因阳性的晚期 NSCLC 患者应进行克唑替尼治疗^[15, 17-18, 24]。

对于根治性切除术后具有 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者, 不推荐克唑替尼进行术后辅助治疗。

EGFR 和 ALK 这两个靶点的发现和相关药物的研发, 使 NSCLC 的治疗进入了基于分子靶点的个体化分子靶向治疗时代, 针对这两个靶点的检测和治疗意义重大。随着新的研究成果的不断出现, 专家委员会将定期更新本指南。

专家委员会名誉主任委员 孙燕 (中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、刘彤华 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科)、程书钧 (中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 分子肿瘤学国家重点实验室)

专家委员会主任委员 石远凯 (中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

专家委员会委员 (按姓氏汉语拼音字母排序) 常建华 (复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、韩宝惠 (上海交通大学附属胸科医院肺内科)、韩晓红 (中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、何建行 (广州医科大学附属第一医院胸外科)、黄诚 (福建省肿瘤医院肿瘤内科)、焦顺昌 (解放军总医院肿瘤内科)、李凯 (天津医科大学肿瘤医院肿瘤内科)、梁智勇 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理

科)、林冬梅 (北京大学肿瘤医院病理科)、刘卫平 (四川大学华西医院病理科)、刘晓晴 (解放军第三〇七医院肺部肿瘤内科)、刘云鹏 (中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、卢铀 (四川大学华西医院胸部肿瘤科)、邵建永 (中山大学附属肿瘤医院分子诊断科)、王长利 (天津医科大学肿瘤医院胸外科)、王孟昭 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院呼吸内科)、王征 (北京医院病理科)、伍钢 (华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、吴密璐 (青海大学附属医院肿瘤科)、杨向红 (中国医科大学附属盛京医院病理科)、杨跃 (北京大学肿瘤医院胸外科)、余萍 (四川省肿瘤医院肿瘤内科)、曾瑄 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科)、张兰军 (中山大学附属肿瘤医院胸外科)、张树才 (首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、支修益 (首都医科大学附属宣武医院胸外科肺癌诊疗中心)、周彩存 (同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科)、周晓燕 (复旦大学附属肿瘤医院病理科)

学术秘书 汪麟 (中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

参 考 文 献

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1):1-10.
- [2] 石远凯. 基于分子靶点的非小细胞肺癌个体化治疗现状和未来自[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(5):398-400.
- [3] 石远凯, 孙燕. 中国非小细胞肺癌分子靶向治疗十年[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(8):564-569.
- [4] Riely GJ, Politi KA, Miller VA, et al. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(24):7232-7241.
- [5] Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status[J]. Lung Cancer, 2010, 68(2):198-203.
- [6] Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(4):433-440.
- [7] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2):154-162.
- [8] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. Nature, 2007, 448(7153):561-566.
- [9] 石远凯, 郑博, 孙燕. 克唑替尼——晚期非小细胞肺癌治疗的新选择[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(16):1272-1275.
- [10] Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression[J]. Mol Cancer, 2010, 9:188.
- [11] Zhang NN, Liu YT, Ma L, et al. The molecular detection and clinical significance of ALK rearrangement in selected advanced non-small cell lung cancer: ALK expression provides insights into ALK targeted therapy[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e84501.
- [12] Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15):2442-2449.
- [13] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2):121-128.
- [14] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet

- Oncol, 2011, 12(8):735-742.
- [15] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer; updated results from a phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):1011-1019.
- [16] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. 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[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):239-246.
- [17] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25):2385-2394.
- [18] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2167-2177.
- [19] Hirsch FR, Vignani P, Vaira D, et al. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5):432-433.
- [20] Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(10):1706-1713.
- [21] Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors; guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(7):823-859.
- [22] Lai Y, Zhang Z, Li J, et al. EGFR mutations in surgically resected fresh specimens from 697 consecutive Chinese patients with non-small cell lung cancer and their relationships with clinical features[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12):24549-24559.
- [23] Zhang Q, Zhu L, Zhang J. Epidermal growth factor receptor gene mutation status in pure squamous-cell lung cancer in Chinese patients[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:88.
- [24] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1):67-78.
- [25] Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC; circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(9):1345-1353.
- [26] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. 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)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21):2866-2874.
- [27] 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(10):700-702.
- [28] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):947-957.
- [29] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2380-2388.
- [30] 石远凯, 孙燕, 丁翠敏, 等. 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(7):397-400.
- [31] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2):123-132.
- [32] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. *Lancet*, 2005, 366(9496):1527-1537.
- [33] Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer; subset analysis from the ISEL study[J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(8):847-855.
- [34] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9652):1809-1818.
- [35] Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10):953-961.
- [36] Zhang L, Ma S, Song X, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5):466-475.
- [37] Selinger CI, Rogers TM, Russell PA, et al. Testing for ALK rearrangement in lung adenocarcinoma; a multicenter comparison of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(12):1545-1553.
- [38] Ying J, Guo L, Qiu T, et al. Diagnostic value of a novel fully automated immunochemistry assay for detection of ALK rearrangement in primary lung adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(10):2589-2593.

(收稿日期:2015-07-21)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊“专题综论”栏目征稿启事

本刊“专题综论”栏目系高级述评类特色栏目,设栏20余年来,发表了大量高质量的论文。以往该栏属特约组稿栏目,不接受自由投稿,旨在按照栏目的特定需要,有指向地选题,组织权威专家著文,提供广大读者参考。今为适应当前科技迅速发展的形势,提高本栏目的报道效率,特改变组稿方式,面向广大作者征稿。凡符合本刊“专题综论”栏目要求的来稿,均可为本刊接受,获得发表机会。

“专题综论”专栏所刊出的文稿不同于一般综述,不能仅限于客观报道最新进展,而是要求作者在综合最新科技进展

的同时,结合自身以及国内外他人的工作和经验,有分析、有比较、有评论、有观点、有展望地写出具有导向性的评论性文章。这种论文的重要性和学术价值,毫不逊于原始论著,甚至过之。

论文篇幅限制在5000字以内,不附中、英文摘要和图表,参考文献应精选最主要者,限12篇以内。文字力求简洁明了,通顺流畅。