

# 中国表皮生长因子受体基因敏感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(2014 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<sup>[1]</sup>,其中 80%~85% 的患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。NSCLC 患者的 5 年生存率约为 15%,约 70% 的 NSCLC 患者确诊时即为晚期<sup>[2]</sup>。基于分子靶点的个体化分子靶向治疗成为 NSCLC 的研究热点,尤其是以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)为靶点药物的发现,在 NSCLC 个体化治疗的发展中具有里程碑式的意义<sup>[3,4]</sup>。

EGFR 是一种跨膜受体,与细胞增殖、转移和凋亡等多种信号传导通路有关。EGFR 突变主要包括 4 种类型:外显子 19 缺失突变、外显子 21 点突变、外显子 18 点突变和外显子 20 插入突变<sup>[5]</sup>。最常见的 EGFR 突变为外显子 19 LREA 缺失和外显子 21 L858R 突变,二者均会导致酪氨酸激酶结构域活化,且均为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)的敏感性突变<sup>[6]</sup>,外显子 20 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<sup>[7-8]</sup>。肺腺癌患者 EGFR 基因敏感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<sup>[9]</sup>。

ALK 最早作为间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)的一个亚型被发现,并因此得名。继 2007 年 Soda 等<sup>[10]</sup>首次报道了在 NSCLC 中发现染色体 2p 的倒位,造成棘皮动物微管相关类蛋白 4(echinoderm microtubule-associated protein-like 4, 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 倒位有多种变异,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

另一种特殊疾病亚型,独立于 EGFR 和 K-ras 等基因的突变而独立存在。国外研究显示,在 NSCLC 患者中,ALK 融合基因阳性的发生率约为 5%<sup>[10-13]</sup>。中国 NSCLC 患者 ALK 的阳性率约为 3%~11%<sup>[13-15]</sup>。

已有多项临床研究证明,EGFR-TKI 和 ALK 抑制剂能分别使 EGFR 基因敏感突变和 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者显著获益<sup>[6, 16-20]</sup>。EGFR-TKI 吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼和 ALK 抑制剂克唑替尼相继于 2005 年 2 月 25 日、2007 年 3 月 17 日、2011 年 6 月 7 日和 2013 年 1 月 22 日被中国食品药品监督管理局(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 和 ALK 基因状态具有重要的临床意义,美国、欧盟的权威学术机构均已制订出各自的检测和治疗指南。为了提高我国在该领域诊断和治疗的规范化水平,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自 2013 年起组织专家们制订了中国 EGFR 基因突变和 ALK 融合基因阳性 NSCLC 诊断治疗指南,本指南为更新的 2014 年版。

## 一、EGFR 基因突变检测

1. EGFR 基因突变检测的目标人群:推荐所有病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分和具有腺癌分化的 NSCLC 患者进行 EGFR 基因突变检测,建议对于小活检标本诊断的或不吸烟的鳞癌患者也进行检测<sup>[21-25]</sup>。

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。进行检测的操作人员必须是接受过培训的技术人员,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,细胞学标本也可以用于检测。

应规范不同标本的处理方法,组织标本的固定应使用 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,手术切除标本需固定 6~48 h。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.07.017

基金项目:国家高技术研究发展计划(2011AA02A110);国家重大新药创制科技重大专项(2012ZX09303012);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);北京市科委科技计划重大项目(D14110700020000)

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

肿瘤组织切片应由病理医师审阅复核,评估肿瘤细胞含量,必要时在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。

上述标本的处理与质量控制均应由有经验的病理科医师负责,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和扩增阻遏突变系统<sup>[21-24, 26-27]</sup>。建议使用权威机构批准上市的 EGFR 基因突变检测试剂盒。

检测报告应包括患者的基本个人信息、病历号、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)、检测方法、检测结果,同时标明标本接收日期和报告日期,由检测员和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 基因敏感突变晚期 NSCLC 患者的治疗

1. 一线治疗:推荐 EGFR 基因敏感突变患者一线进行 EGFR-TKI 类药物治疗<sup>[16-17, 19, 26, 28-29]</sup>。

2. 二线治疗:推荐之前未使用 EGFR-TKI 类药物治疗的 EGFR 基因敏感突变患者二线进行 EGFR-TKI 类药物治疗<sup>[30-34]</sup>。

3. 维持治疗:EGFR 基因敏感突变一线化疗获益的患者可进行 EGFR-TKI 类药物维持治疗<sup>[35]</sup>。

EGFR 基因敏感突变包括:19del, 21 (L858R, L861), 18 (G719X, G719)。

## 三、ALK 融合基因检测

1. ALK 融合基因检测的目标人群:推荐所有病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分和具有腺癌分化的 NSCLC 患者进行 ALK 融合基因检测<sup>[24]</sup>。

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学标本均可进行 ALK 融合基因检测,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,均应保证足够的肿瘤细胞,尽量剔除非肿瘤组织和细胞。石蜡组织切片厚度一般为 $(5 \pm 1) \mu\text{m}$ ,切片时应有措施避免不同病例组织间的交叉污染。

上述标本的处理与质量控制均应由有经验的病理科医师负责。所有标本均应在尽量短的时间内进行检测。

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)和逆转录聚合酶链反应(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)等<sup>[24, 36-37]</sup>。

FISH 能特异和灵敏地检出 ALK 融合基因,是目前检测 ALK 融合基因的经典方法,在克唑替尼上市时被美国食品药

品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准为 EML4-ALK 阳性 NSCLC 的伴随诊断方法。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。RT-PCR 能够灵敏的检测出已知类型的融合基因。中国 FDA 批准的 IHC 技术平台与 FISH 具有高度的检测一致性<sup>[37]</sup>。

推荐:分离探针标记的 FISH 技术、经权威机构批准的 RT-PCR 及 IHC 技术平台可用于检测 ALK 融合基因,其他 IHC 检测平台可成为 ALK 融合基因的初筛手段,建议以 FISH 或 RT-PCR 方法确认。

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。对患者和标本等基本信息的要求请参考 EGFR 基因检测部分。

## 四、ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的治疗

推荐:ALK 融合基因阳性的晚期 NSCLC 患者可进行克唑替尼治疗<sup>[18, 20]</sup>。

EGFR 和 ALK 这两个靶点的发现和相关药物的发展,使 NSCLC 的治疗进入了基于分子靶点的个体化治疗时代,针对这些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。

**专家委员会顾问** 孙燕(中国医学科学院肿瘤医院内科 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院病理科)、程书钧(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 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(上海市胸科医院肺内科)、韩晓红(中国医学科学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、何建行(广州医学院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肺部肿瘤内科)、李向红(北京大学肿瘤医院病理科)、李晓兵(解放军第三〇七医院病理科)、梁智勇(中国医学科学院北京协和医院病理科)、林冬梅(中国医学科学院肿瘤医院病理科)、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(四川大学华西医院放疗科)、潘秦镜(中国医学科学院肿瘤医院病理科)、邵建永(中山大学附属肿瘤医院病理科)、王长利(天津医科大学肿瘤医院胸外科)、王孟昭(北京协和医院呼吸内科)、伍钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤科)、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(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(首都医科大学附属胸科医院肿瘤内科)、支修益(首都医科大学宣武医院肿瘤诊疗中心胸外科)、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)

**专家委员会秘书** 汪麟(中国医学科学院肿瘤医院内科 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,张思维,曾红梅,等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病和死

- 亡分析[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1):1-10.
- [2] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship [J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5):584-594.
- [3] 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來[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(5):398-400.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset[J]. Mod Pathol, 2009, 22(4):508-515.
- [12] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26):4247-4253.
- [13] Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS[J]. Cancer, 2009, 115(8):1723-1733.
- [14] 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.
- [15] Li H, Pan Y, Li Y, et al. Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose [J]. Lung Cancer, 2013, 79(1):8-13.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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 (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3):239-246.
- [20] 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.
- [21] Hirsch FR, Vunn PA Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5):432-433.
- [22] Pirkker 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.
- [23] Zhi XY, Wu YL, Bu H, et al. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2011) [J]. J Thorac Dis, 2012, 4(1):88-101.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [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] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Ying J, Guo L, Qiu T, et al. Diagnostic value of a novel fully automated immunocytochemistry assay for detection of ALK rearrangement in primary lung adenocarcinoma [J]. Ann Oncol, 2013, 24(10):2589-2593.

(收稿日期:2014-04-29)

# 中国表皮生长因子受体基因敏感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(2014版)

作者: [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](#), [Chinese Association of Oncologists](#), [Chinese Society for Clinical Cancer Chemotherapy](#)

作者单位:

刊名: [中华肿瘤杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Oncology](#)

年, 卷(期): 2014, 36(7)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhzt201407017.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhzt201407017.aspx)