

中国间变性淋巴瘤激酶阳性、ROS1 阳性 非小细胞肺癌诊疗指南

张绪超 陆舜 张力 廖美琳 王长利 程颖 李甘地 Tony Mok(莫树锦)
黄诚 刘晓晴 王洁 王孟昭 张沂平 周建英 周晓军 周晓燕 林冬梅
杨衿记 宋勇 胡成平 王凯 何勇 李慧 钟文昭 吴一龙
代表中国临床肿瘤学会肿瘤标志物专业委员会

原发性肺癌(简称肺癌)是我国最常见的恶性肿瘤之一。根据国家癌症中心公布的 2015 年癌症统计数据显示,2015 年,我国新发肺癌患者例数达 73.3 万,死亡例数 60.0 万,居所有恶性肿瘤之首^[1],其中 80% 以上的患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer)。近十多年来,随着分子医学的进展和靶向药物的不断涌现,非小细胞肺癌的治疗已由化疗为主进入到个体化分子靶向精准治疗的年代。目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准的临床应用的个体化分子靶向治疗主要针对表皮生长因子受体(EGFR)突变型、间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因型、ROS1 融合基因型及 BRAF 基因突变型肺癌,这 4 种基因变异型肺癌均具有明确的分子靶点、靶点检测技术及上市的靶向药物,临床疗效得到明显提高。免疫检查点药物在美国及部分欧洲国家已经批准上市,在我国正进行注册试验。

肺癌中 ALK 变异主要为 ALK 基因与其他基因发生断裂重排。其中,棘皮动物微管结合样蛋白 4-ALK(EML4-ALK)融合基因变异是其主要类型,除了 EML4 外,与 ALK 基因融合的其他基因还包括

TFG 和 KIF5B 等。国内外研究数据表明,发生 ALK 重排的非小细胞肺癌患者约占所有非小细胞肺癌的 3%~7%左右,且发病率在亚裔和高加索人群之间差异无统计学意义^[2-4]。肺癌中另一个驱动基因 ROS1 活化也主要是基因重排所致,ROS1 与 ALK 二者氨基酸序列上具有近 49% 的相似性,而在激酶催化区的 ATP 结合位点同源性高达 77%^[5]。ALK 与 ROS1 两个基因型的肺癌在临床特征上也非常相似。ROS1 融合基因在非小细胞肺癌中的阳性率为 1.0%~3.4%^[6]。近期一项来自国人的多中心数据显示,在 EGFR 突变阴性的人群中,ALK 基因融合和 ROS1 基因融合的发生率分别高达 12.2% 和 4.4%^[7]。

目前,在中国获批的针对 ALK 靶点的小分子抑制剂为克唑替尼(Crizotinib),针对 ALK 靶点的其他小分子抑制剂如 Ceritinib 和 Alectinib 已被 FDA 批准用于 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者的治疗。在我国相关适应证目前还处在临床试验阶段。克唑替尼是一种 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂,可特异地靶向抑制 ALK, c-MET 和 ROS1 等信号通路。PROFILE1014 和 PROFILE1029 临床试验均显示对于 ALK 阳性的晚期非小细胞肺癌患者,一线克唑替尼的疗效显著优于传统化疗^[8-9]。2016 欧洲临床肿瘤学会(ESCO)大会上,Shaw 等^[10]更新了克唑替尼在 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌患者 1 期扩展临床研究结果。在本次研究更新中,克唑替尼在 53 例 ROS1 阳性非小细胞肺癌总体缓解率达到 69%,中位无进展生存为 19.3 个月。基于 1 期扩展临床研究结果,2016 年 3 月, FDA 批准了克唑替尼用于治疗 ROS1 阳性的晚期非小细胞肺癌患者中的适应证。由中国专家领衔为中国 ROS1 适应证注册的 OO-1201 研究的具体结果已经在 2016 年美国临床

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.04.003

作者单位:广东省肺癌研究所 广东省人民医院 广东省医学科学院(张绪超、杨衿记、钟文昭、吴一龙);上海交通大学附属胸科医院(陆舜、廖美琳);中山大学肿瘤医院(张力);天津肿瘤医院(王长利);吉林省肿瘤医院(程颖、李慧);四川大学华西医院病理科(李甘地);香港中文大学医学院[Tony Mok(莫树锦)];福建省肿瘤医院(黄诚);解放军第三〇七医院(刘晓晴);北京大学肿瘤医院(王洁、林冬梅);北京协和医院(王孟昭);浙江省肿瘤医院(张沂平);浙江大学医学院附属第一医院(周建英);解放军南京总医院(周晓军、宋勇);复旦大学附属肿瘤医院病理科(周晓燕);中南大学湘雅医院(胡成平);浙江大学医学院附属第二医院(王凯);陆军军医大学大坪医院(何勇)

通信作者:吴一龙,Email:syyllu@live.cn

肿瘤学会 (ASCO) 大会上首次公布, 克唑替尼在 127 例 ROS1 阳性非小细胞肺癌总体缓解率达到 69.3%, 中位无进展生存为 13.4 个月^[11]。基于这些研究结果, 2017 年 9 月中国食品药品监督管理总局 (CFDA) 批准了克唑替尼在 ROS1 阳性的晚期非小细胞肺癌的适应证。

ALK、ROS1 阳性非小细胞肺癌作为非小细胞肺癌两个独特的分子亚型, 目前均有多种诊断方法可以用于它们的诊断, 但每一种诊断方法均有各自的优缺点, 因此, 如何准确和规范的诊断和治疗它们便成了临床上的当务之急。基于此, 中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 肿瘤标志物专家委员会于 2013 年组织诊断和治疗领域专家制定了中国 ALK 阳性非小细胞肺癌的诊断专家共识 (2013 版)^[12]。并在 2015 年对共识进行更新, 将共识升级为指南, 及补充治疗指南^[13]。基于近年来新出现的循证医学证据, 专家委员会决定对 2015 版指南进行更新, 并补充 ROS1 诊断和治疗相关内容。

一、ALK 阳性非小细胞肺癌和 ROS1 阳性非小细胞肺癌的定义

2007 年 Rikova 等^[14]和 Soda 等^[15]两个小组分别发现肺癌中存在 EML4-ALK 融合基因变异现象, 且该基因变异具有致癌性, 明确了 EML4-ALK 融合基因是肺癌的驱动基因之一。2009 年 Shaw 等^[16]将 ALK 基因重排阳性的肺癌列为非小细胞肺癌的一个特定分子亚型。根据已有的研究结果, CSCO 肿瘤标志物专家委员会讨论认为, 从检测方法学角度考虑, ALK 融合型非小细胞肺癌不仅是基因序列层面的改变即序列重排, ALK 融合蛋白也是该类疾病中的重要变异特征 (基因重排后), 因此将 ALK 基因重排荧光原位杂交 (FISH) 检测、ALK 融合序列变异即时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测或 ALK 融合蛋白免疫组织化学检测阳性的肺癌统称为“ALK 阳性非小细胞肺癌”, 是非小细胞肺癌的一个重要分子亚型, 常见于腺癌, 该类患者通常可从 ALK 抑制剂 (ALK-TKI) 治疗中获益。

2007 年 Rikova 等^[17]在肺癌细胞系中发现了 CD74-ROS1 融合蛋白及其基因重排。2011 年 Li 等^[18]从 202 例肺腺癌非吸烟患者中检测出 2 例 CD74-ROS1 融合蛋白阳性患者。2012 年, Bergethon 等^[19]在肺癌患者中发现 SLC34A2-ROS1 基因融合, 并将 ROS1 基因重排阳性的肺癌列为非小细胞肺癌的另一个特定分子亚型。根据已有的研究结果,

CSCO 肿瘤标志物专家委员会讨论认为, ROS1 阳性非小细胞肺癌是指含有 ROS1 基因重排或融合蛋白异常表达的肺癌, 它的临床与 ALK 阳性非小细胞肺癌有高度的相似性, 且用克唑替尼治疗均有良好的效果。

二、ALK 和 ROS1 检测适宜人群

CSCO 肿瘤标志物专家委员会讨论了肺癌中 ALK、ROS1 检测的标本条件及与其他分子标志物分析的关系, 做出以下推荐或建议。

1. 晚期非小细胞肺癌患者治疗前推荐常规检测 ALK 融合变异和 ROS1 融合变异状态。推荐所有含腺癌成分的非小细胞肺癌患者, 应在诊断时常规进行 ALK、ROS1 融合基因或融合蛋白检测 (1 类推荐; 证据级别定义请见文章末注解)。

2. 对于小活检标本或者不吸烟的鳞状细胞癌患者也建议进行 ALK、ROS1 检测 (1 类推荐)。

3. 检测前应有送检样本的质控, 包括亚型确认和样本量确认。送检样本类型包括手术样本、活检组织样本、胸水等细胞学样本。对于部分活检组织标本因临床取材样本小的局限性, 有时无法保证肺腺癌的准确诊断, 应考虑对不能判断组织学类型的肺癌也进行 ALK、ROS1 检测 (1 类推荐)。

4. 目前非小细胞肺癌中需要检测靶点越来越多, 为了提高检测的有效性, 同时兼顾技术的可行性, 专家组推荐, 关于 ROS1 的检测, 推荐 ROS1 和 ALK、EGFR 同时检测 (2A 类推荐)。推荐使用经过认证的多靶点检测技术, 同时检测 ALK、EGFR 和 ROS1。对于不具备同时检测条件的医院, 实验室可先进行 ALK/ROS1 的免疫组织化学方法检测。Ventana IHC 检测 ALK 阳性可作为确认的结果作为临床决策参考。鉴于目前 ROS1 抗体的非特异性, ROS1 免疫组织化学方法检测结果阳性的患者, 必须进一步使用 FISH 或者 RT-PCR 确诊。

5. 为了避免样本浪费和节约检测时间, 对于晚期非小细胞肺癌活检样本, 建议一次性切出需要诊断组织类型和进行 ALK、EGFR 及 ROS1 检测的样本量, 避免重复切片浪费样本 (2A 类推荐)。一次性制片和留取样本时需注意避免污染。

6. 有研究表明, 发病年龄是 ALK 阳性非小细胞肺癌一项显著的独立预测因子, 在年轻非小细胞肺癌患者中, 发生 ALK 融合的概率显著高于发生 EGFR 突变的概率^[20], 在年龄小于 51 岁的患者中, 发生 ALK 重排的概率高达 18.5%^[20]。因此对于样本量有限可能不能满足同时进行 ALK 和 EGFR 检

测的样本,对于年龄相对比较年轻的患者,建议考虑优先检测 ALK 融合状态(2B 类推荐)。

三、ALK 阳性非小细胞肺癌的检测

目前,CFDA 已经批准多个 ALK 阳性非小细胞肺癌的诊断试剂盒,最早获批包括雅培贸易(上海)有限公司的 ALK 基因重排检测试剂盒(FISH 法)、罗氏诊断产品(上海)有限公司的 Ventana anti-ALK 抗体诊断试剂盒(免疫组织化学法)、厦门艾德生物医药科技有限公司的 EML4-ALK 融合基因检测试剂盒(RT-PCR 法),此外,近年来,国内也有其他公司的 RT-PCR 和 FISH 检测试剂盒获得 CFDA 批准。

1.对于 ALK 阳性非小细胞肺癌的诊断,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,推荐使用 CFDA 批准的诊断试剂和方法进行诊断(1 类推荐)。

2.专家组推荐 Ventana IHC 可以作为 ALK 阳性非小细胞肺癌的临床首选的常规诊断方法。诊断报告中应该注明 Ventana IHC 方法,以区别于初筛的常规免疫组织化学方法。ASCEND-4 研究和 ALEX 研究均证实了使用 Ventana IHC 可以有效的筛选出 ALK 阳性非小细胞肺癌^[21-22],因此专家组将证据级别由 2A 类改成 1 类。

3.对于不能开展 ALK Ventana IHC 检测的实验室,鼓励患者尤其是小活检样本患者,送样到周边能开展 Ventana IHC 检测的实验室进行 ALK 融合基因检测(2A 类推荐)。

4.在条件缺乏的地区建议采用常规免疫组织化学法进行 ALK 阳性非小细胞肺癌患者的初筛,筛查 ALK 阳性或疑似阳性的患者必须接受 FISH、Ventana IHC 或者 RT-PCR 技术中任何一种技术确诊(2A 类推荐)。

5.对于 ALK 常规免疫组织化学,建议采用国内病理专家达成共识的规范化操作和判读标准进行操作^[23]。推荐使用经过证实,具有高灵敏度和特异度的抗体,主要为 D5F3 (Cell Signaling Tech 公司)、5A4 (Abcam 公司) 和 1A4 (OriGene 公司),它们检测 ALK 融合蛋白的灵敏度和特异度分别达到了 100% 和 95%~99%^[24]。

6.RT-PCR 能够灵敏地检测出已知类型的融合基因,开展基于 PCR 技术检测 ALK 融合变异的实验室环境要求应该能够保证检测质量,建议 PCR 实验室需要符合我国卫生计生委临床检测中心的临检 PCR 室资格认证条件。鼓励各检测实验室应做好室内质控,并积极参与外部质控评价项目。

7.使用血液(血浆)标本进行 ALK 融合状态的评估,相关的研究工作才刚刚开始,相关技术的灵敏度和特异度均不是很高。因此,当组织样本不可评估时,鼓励各中心可以根据实际情况,进行相关研究的探索,专家组暂不推荐使用血液(血浆)标本作为补充进行 ALK 融合检测。

上述多种技术,各有优缺点,也会存在一定的互补性。结合临床可获得的各类生物材料样本(手术或穿刺活检组织、胸水细胞学和痰液细胞学等),在保证样本质控前提下有效利用各种检测分析技术获得最高检出率具有重要科学意义和临床意义。具体使用何种方法,各检测实验室应参考推荐方法并根据组织标本类型选择合适的检测技术。当怀疑一种技术的可靠性时(如 FISH 的肿瘤细胞融合率接近 15% 时),可以考虑采用另一种技术加以验证。

适合 ALK 融合基因诊断的肿瘤样本,包括各种组织标本和细胞学标本。组织标本获取手段包括手术切除、支气管镜检、经皮肺穿刺、淋巴结活检、手术活检等。对于恶性胸腔积液、心包积液、痰液或支气管灌洗液和细胞学穿刺等样本,在细胞数量充足条件下可制备细胞学样本蜡块(cell block),检测方法可采用 FISH 或免疫组织化学或 RT-PCR^[25],如果是新鲜细胞标本可考虑采用特异性 PCR 方法。考虑到细胞学样本的细胞数量少等特点,细胞学标本的检测结果解释需格外谨慎。

四、ROS1 阳性非小细胞肺癌的检测

关于 ROS1 融合基因检测,国际多中心临床研究通常采用 FISH 或者 RT-PCR 方法。

目前,CFDA 已经批准 ROS1 阳性非小细胞肺癌的诊断试剂盒包括厦门艾德生物医药科技有限公司的人类 ROS1 基因融合检测试剂盒(RT-PCR 法)和武汉友芝友科技有限公司的人类 ROS1 基因融合检测试剂盒(RT-PCR 法)。

专家组推荐:

1.使用经过 CFDA 批准的试剂盒进行 ROS1 融合基因的检测(1 类推荐)。此外,临床研究使用的经过验证的技术如 FISH 也可以作为补充诊断 ROS1 融合基因(2A 类推荐)。

2.对于晚期非小细胞肺癌小活检样本,推荐 ROS1 和 ALK、EGFR 同时检测(2A 类推荐),推荐使用经过认证的多靶点检测技术,同时检测 ALK、EGFR 和 ROS1。

3.对于不能同时检测的患者,可以先使用 ROS1 的免疫组织化学检测,ROS1 检测结果阳性的患者,

进一步进行 FISH 或 RT-PCR 确诊。对于 ROS1 免疫组织化学,研究证实 D4D6 抗体 (Cell Signaling Tech 公司)具有较高的灵敏度,但检测结果仍具有较高的假阳性。因此,对于免疫组织化学检测 ROS1 阳性的标本必须采用 FISH 或 RT-PCR 方法进行确诊^[26]。

五、ALK 和 ROS1 阳性非小细胞肺癌诊断流程

表 1 列举了基因重排或融合蛋白的常用分子诊断各种方法的优缺点,对于 ALK 阳性非小细胞肺癌的筛查。FISH、Ventana IHC 和 RT-PCR 已获 CFDA 批准用于临床检测,适合于最终的确诊。对于 ROS1 阳性非小细胞肺癌的筛查,FISH 和 RT-PCR 已被验证可以用于临床检测,以上 3 种方法的具体操作流程和注意事项可参见相关的产品说明书。

检测总体原则:综合各类受检生物材料的特征、分子检测方法特点、实验室自身条件等进行多学科协作,采取合理有效检测方法和流程,以保证 ALK 或 ROS1 融合型非小细胞肺癌的检出率和准确率。

综合考虑上述受检生物材料和检测技术等要素,CSCO 肿瘤标志物专家组推荐以下用于临床实践的检测流程图(图 1)。

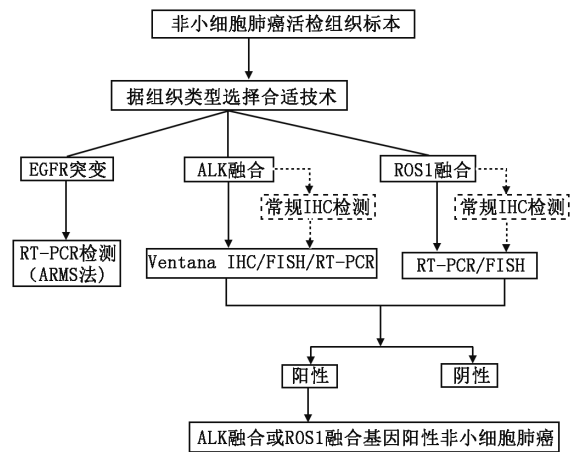
注意事项:

1.对于部分无条件行 Ventana IHC 检测的医疗机构或中心,常规 ALK IHC 可作为初筛方法,但阳性标本须以 CFDA 批准的 FISH、Ventana IHC 或 RT-PCR 技术进一步确诊。

2.常规 ROS1 IHC 可作为初筛方法,但阳性标本须以 CFDA 批准的 RT-PCR 技术或者临床研究使用的 FISH 方法进一步确诊。

3.目前 ROS1 FISH 方法在我国还没有获得 CFDA 的批准。

4.ALK 抗体使用推荐:常规 IHC 建议使用 Cell Signaling Tech 公司的 D5F3 克隆号或 Abcam 公司的 5A4 克隆号抗体;Ventana IHC 使用专用抗体试剂盒



EGFR:表皮生长因子受体; ALK: 间变性淋巴瘤激酶; RT-PCR:即时荧光定量聚合酶链反应; ARMS:扩增阻滞突变系统; IHC:免疫组织化学; FISH:荧光原位杂交

图 1 中国 ALK、ROS1 阳性非小细胞肺癌患者的诊断流程图

(D5F3)。

5.美国国家综合癌症网络(NCCN)肺癌指南在 2014 年第 3 版开始,推荐使用二代测序(NGS)来同时检测 EGFR 基因突变和 ALK 基因融合。NGS 虽然具有很多优势,但目前,关于 NGS 检测样本的质控、数据的解析等一系列问题还没有明确的规范。国内也没有一款获批的基于 NGS 的肿瘤生物标志物检测试剂盒,且目前 NGS 的收费还比较高,因此在临床检测中,暂不推荐使用 NGS 来常规检测 EGFR 基因突变和 ALK 基因融合。但各自中心可以根据实际情况,在临床研究中使用 NGS 来筛查 ALK 等相关基因的融合突变情况。

六、ALK 阳性晚期非小细胞肺癌的治疗

对于 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌,PROFILE 1029 研究证实,在东亚人群中,一线患者无进展生存期可达 11.1 个月,有效率可达 88%^[9],并且患者的疾病相关症状(如咳嗽、胸痛和呼吸困难等)和整

表 1 免疫组织化学、荧光原位杂交和即时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测方法的比较

项目	荧光原位杂交	免疫组织化学	RT-PCR
灵敏度 ^[27]	10%~15%	5%~10%	1%~5%
检测费用	高	低	高
可检测的融合型	所有融合型但不能区分	所有融合型但不能区分	已知的融合型
操作要求	高,需经过培训且有经验的医师判读结果	简便,几乎所有病理科医师均可诊断	简便,但需特定的试剂盒及仪器
所需组织量	厚度 3~5 μm 石蜡切片	厚度 3~5 μm 石蜡切片	100~500 ng RNA 的组织
优点	特异度高	操作简便、价格便宜	操作简便、灵敏度高
不足之处	操作要求高、价格昂贵、尚不适用于 ALK 融合阳性患者的筛查	判定标准主观、无法直接检测融合基因	无法检测未知的融合型、对 RNA 质量要求高

体生活质量得到显著的改善。值得注意的是,亚组分析显示,脑转移患者也能从克唑替尼的治疗中明显获益。对于 ALK 阳性非小细胞肺癌患者的二线治疗,PROFILE 1007 研究证实^[28],与标准二线化疗(培美曲塞或多西他赛单药)相比,克唑替尼治疗组患者无进展生存期显著延长(7.7 个月比 3.0 个月),肿瘤缓解率明显提高(65%比 20%),并且患者的整体生活质量和疾病相关症状(如疲乏、咳嗽、胸痛及呼吸困难等)改善更显著,2017 年的一项中国患者 ALK 阳性肺癌患者的真实世界研究也得到同样的结果^[29]。此外,基于 ASCEND-4 研究结果^[21],2017 年 5 月 29 日,FDA 批准 Ceritinib 用于 ALK 阳性的一线转移性非小细胞肺癌的治疗。在与克唑替尼对头的 ALEX 研究中,Alectinib 也取得阳性结果^[22],2017 年 FDA 批准了 Alectinib 的一线适应证。但到目前为止,Ceritinib 和 Alectinib 在我国均未获批一线适应证。

专家组推荐:

1. 对于初诊为 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者,应一线使用克唑替尼治疗(1 类推荐)。

2. 确诊 ALK 前由于各种原因接受了化疗的患者,在确诊 ALK 阳性后可中断化疗或在化疗完成后接受克唑替尼治疗(2A 类推荐)。

克唑替尼治疗最常见的不良反应($\geq 25\%$)为视觉异常、恶心、腹泻、呕吐、便秘、水肿、转氨酶升高及疲乏。但通常这些反应的级别较低,主要为 1 或 2 级。在 PROFILE 1029 研究中 3/4 级不良反应发生率相对较高的为转氨酶升高(12%)及中性粒细胞减少(16%)^[8],因此,在临床应用过程中,要注意患者肝功能及全血细胞计数的监测。而对于较少发生但严重的不良反应——间质性肺病,在 PROFILE 1014 研究中发生率为 1%^[8]。治疗过程中要注意监测患者肺部的症状和影像学征象,一旦疑似药物相关间质性肺病发生,应立即停药;确诊间质性肺病,永久停药。克唑替尼推荐起始治疗剂量为 250 mg 每日 2 次,口服。在治疗的过程中,如果患者出现 3/4 级不良事件,需一次或多次减少剂量。第一次减少剂量:200 mg 每日 2 次,口服;第二次减少剂量:250 mg 每日 1 次,口服;如果每日一次口服 250 mg 仍不能耐受,则永久停药。

克唑替尼治疗出现疾病进展,NCCN 指南推荐根据患者症状、转移部位、单发/多发病灶等 3 大因素决定克唑替尼耐药后的治疗^[30]。回顾性研究表明克唑替尼治疗进展模式主要表现为 3 种模式:仅

新发病灶、仅靶病灶进展、新发病灶和非靶病灶进展,约各占 1/4,全面进展较少,仅 5% 如患者进展无症状^[31],推荐继续使用克唑替尼治疗或者换用二代 ALK-TKI;如患者出现有症状的单发脑转移或系统性转移灶,考虑局部治疗结合继续克唑替尼治疗或者换用二代 ALK-TKI;如患者出现有症状的多发脑转移,考虑全脑放疗结合继续克唑替尼治疗^[32];如患者出现有症状的系统性多发转移灶,考虑二代 ALK-TKI 治疗或腺癌的其他优选治疗(根据患者功能状态评分进行双药化疗)^[32](2A 类推荐)。目前,FDA 已经批准的克唑替尼治疗进展后二代 ALK-TKI 包括 Ceritinib、Alectinib 和 Brigatinib。回顾性研究显示,克唑替尼后续 Ceritinib 治疗,患者中位无进展生存期达 17.4 个月,中位总生存期达 49.4 个月^[33],克唑替尼后续 Alectinib 治疗,中位总生存期达 51.1 个月^[34]。2017 年 ESMO 大会公布了 PROFILE 1014 总生存期的更新数据,一线使用克唑替尼,进展后序贯使用其他 ALK-TKI 或者其他治疗的患者的总生存期还没有达到;而一线使用化疗,后使用 ALK-TKI 等治疗患者的总生存期为 47.5 个月。一线使用克唑替尼的患者,4 年的总生存率为 56.6%,而一线使用化疗的患者 4 年总生存率为 49.1%。这是到目前为止,肺癌靶向治疗中,在前瞻性 3 期临床研究中观察到的最长的总生存期数据。目前关于 ALK-TKI 治疗进展后,未出现类似 EGFR 突变的单个耐药点突变占主导地位的情况。二代 ALK 抑制剂临床研究也未曾按照具体位点分组分析疗效与突变的关系。具体耐药基因也未能如 T790M 突变一样对临床治疗选择产生巨大的影响^[32]。故此仅为基础或临床研究参考。

专家组推荐:

1. ALK 阳性患者接受克唑替尼治疗后出现耐药进展,考虑到二代药物在我国尚未上市,鼓励患者参加临床试验,以期获得新药进行治疗。对有条件获得二代 ALK-TKI 的患者,条件允许,建议二次活检后全面分析耐药点突变状态,选用敏感的二代 ALK-TKI 进行治疗。

2. 经 ALK-TKI 治疗后的患者出现局部进展或缓慢进展后,继续克唑替尼治疗或局部治疗(2A 类推荐)。若患者出现多部位的全面进展,且临床症状出现恶化后,含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗(非鳞状细胞癌;2A 类推荐),再次出现进展后,可根据患者功能评分,酌情选用之前未选用的化疗药物进行治疗(2A 类推荐)。

七、ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌的治疗

对于 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌, OO-1201 研究显示, 在东亚人群中, ROS1 阳性患者无进展生存期可达 13.4 个月, 有效率可达 69.3%, 并且患者报告的整体生活质量得到显著的改善^[11]。克唑替尼对于 ROS1 阳性非小细胞肺癌的安全性与之前克唑替尼治疗报道研究相一致, 最常见的不良反应为视觉异常、恶心、腹泻、呕吐、便秘、水肿、转氨酶升高及疲乏。但通常这些反应的级别较低, 主要为 1 或 2 级。3/4 级不良反应中发生率相对较高的为转氨酶升高(5.5%)及中性粒细胞减少(7.9%)^[11]。

专家组推荐:

1. 对于初诊为 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌患者, 应一线使用克唑替尼治疗(1 类推荐)。

2. 确诊 ROS1 前由于各种原因接受了化疗的患者, 在确诊 ROS1 阳性后可中断化疗或在化疗完成后接受克唑替尼治疗(2A 类推荐)。

3. 对于 ROS1 阳性患者, 克唑替尼治疗出现疾病进展的后续治疗, 目前缺乏相应的循证医学证据, 可以根据具体治疗情况, 采取后续化疗方案进行治疗。

八、小结

基于 EGFR 基因突变、ALK 基因融合变异、ROS1 基因融合变异、BRAF 基因突变等分子标志物的肺癌分子靶向个体化治疗模式已经在临床建立和应用。吉非替尼、厄洛替尼和克唑替尼等 EGFR 或 ALK、ROS1 抑制剂已经应用于临床, 在我国正在向更多的肺癌患者推广应用。非小细胞肺癌的精准靶向治疗依赖于分子靶点变异的准确诊断。临床实践中分子检测的标准化和检测流程的建立对于提高临床实践能力起关键作用。ALK、ROS1 等融合变异作为晚期肺癌中重要的分子改变, 其诊断方法和流程仍需进一步结合临床数据进行优化。本文根据目前融合基因检测各种方法的优缺点、临床样本的特点和实验室的条件, 提出合理的检测流程、推荐应用方法和注意事项。希望各诊疗中心能客观准确地筛查 ALK 融合变异患者, 合理开展基于明确分子诊断的靶向治疗, 真正造福广大肺癌患者。

本次“中国 ALK 阳性、ROS1 阳性非小细胞肺癌诊疗指南”是在 CSCO 肿瘤生物标志物专家委员会的倡导下, 从临床诊断和治疗角度出发, 结合我国肺癌患者众多(约占全球 1/3)的现状, 综合最新的循证医学研究数据和 CFDA 批准的药物和伴随诊断方法, 在 2015 年指南基础上进行了补充和完善, 供临

床实践参考。本指南将根据实际情况定期更新, 期望能为未来进一步优化 ALK、ROS1 阳性肺癌患者的诊断和治疗提供指导。

附件 CSCO 肿瘤标志物专家委员会证据或共识水平的定义:

1 类表示该推荐内容基于高水平的依据, 并且在指南制定专家成员中具有广泛的共识, 建议值得信赖。

2A 类表示该项推荐基于临床经验在内的较低水平证据, 本指南制定专家成员达成共识, 因此该推荐是可以信赖的。

2B 类表示该项推荐内容基于临床经验在内的较低水平证据, 本指南制定专家成员对于该建议的适宜性意见不一致, 但无较大分歧。

3 类表示 CSCO 肿瘤标志物专家委员会专家存在较大分歧。

本文中推荐的共识证据级别除了少数作特别说明之外, 均在 2A 类以上。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Shackelford RE, Vora M, Mayhall K, et al. ALK-rearrangements and testing methods in non-small cell lung cancer: a review[J]. Genes Cancer, 2014, 5(1-2):1-14. DOI: 10.18632/genesandcancer.3.
- [3] Vidal J, Clavé S, de Muga S, et al. Assessment of ALK status by FISH on 1000 Spanish non-small cell lung cancer patients[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(12):1816-1820. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000361.
- [4] Pan Y, Zhang Y, Li Y, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features[J]. Lung Cancer, 2014, 84(2):121-126. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.02.007.
- [5] Ou SH, Tan J, Yen Y, et al. ROS1 as a 'druggable' receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2012, 12(4):447-456. DOI: 10.1586/era.12.17.
- [6] Kim HR, Lim SM, Kim HJ, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2364-2370. DOI: 10.1093/annonc/mdt220.
- [7] Song Z, Zheng Y, Wang X, et al. ALK and ROS1 rearrangements, coexistence and treatment in epidermal growth factor receptor-wild type lung adenocarcinoma: a multicenter study of 732 cases[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(10):3919-3926. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.79.
- [8] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440.
- [9] Lu S, Mok T, Lu Y, et al. Phase 3 study of first-line Crizotinib vs Pemetrexed-Cisplatin/Carboplatin in east Asian patients with ALK + advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC)

- [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl): Abstr 9058.
- [10] Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001[C]. ESMO. Copenhagen; Denmark. 2016. Poster 1206PD.
- [11] 吴一龙, 周建英, 杨矜记, 等. 克唑替尼东亚人群 ROS1 阳性非小细胞肺癌 II 期研究[C]. 厦门, 2016. 中国临床肿瘤学会年会.
- [12] 张绪超, 陆舜, 张力, 等. 中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊断专家共识(2013 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(6): 402-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2013.06.012.
- [13] 张绪超, 陆舜, 张力, 等. 中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊疗指南[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(10): 696-703. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.10.003.
- [14] Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1190-1203. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.025.
- [15] 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. DOI: 10.1038/nature05945.
- [16] 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. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.6993.
- [17] Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1190-1203. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.025.
- [18] Li C, Fang R, Sun Y, et al. Spectrum of oncogenic driver mutations in lung adenocarcinomas from East Asian never smokers[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e28204. DOI: 10.1371/journal.pone.0028204.
- [19] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 863-870. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
- [20] Hong S, Fang W, Hu Z, et al. A large-scale cross-sectional study of ALK rearrangements and EGFR mutations in non-small-cell lung cancer in Chinese Han population[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7268. DOI: 10.1038/srep07268.
- [21] Soria JC, DSW T, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 917-929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [22] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829-838. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.
- [23] 《常规免疫组织化学初筛 ALK 阳性非小细胞肺癌专家共识》专家组. 常规免疫组织化学初筛 ALK 阳性非小细胞肺癌专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(7): 476-479. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.07.012.
- [24] Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1561-1571. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2845.
- [25] Zhou J, Yao H, Zhao J, et al. Cell block samples from malignant pleural effusion might be valid alternative samples for anaplastic lymphoma kinase detection in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Histopathology*, 2015, 66(7): 949-954. DOI: 10.1111/his.12560.
- [26] Zhou J, Zhao J, Zheng J, et al. A prediction model for ROS1-rearranged lung adenocarcinomas based on histologic features[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0161861. DOI: 10.1371/journal.pone.0161861.
- [27] Tuononen K, Sarhadi VK, Wirtanen A, et al. Targeted resequencing reveals ALK fusions in non-small cell lung carcinomas detected by FISH, immunohistochemistry, and real-time RT-PCR: a comparison of four methods[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 757490. DOI: 10.1155/2013/757490.
- [28] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886.
- [29] Chen G, Chen X, Zhang Y, et al. A large, single-center, real-world study of clinicopathological characteristics and treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(5): 953-961. DOI: 10.1002/cam4.1059.
- [30] NCCN. Non-small cell lung cancer[EB/OL]. Version 9. 2017. [2017-09-28]. www.nccn.org.
- [31] Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 415-422. DOI: 10.1093/annonc/mdt572.
- [32] 吴一龙, 程颖, 周清, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2017.
- [33] Gainor JF, Tan DS, De Pas T, et al. Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential Crizotinib and Ceritinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(12): 2745-2752. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3009.
- [34] Watanabe S, Hayashi H, Okamoto K, et al. Progression-free and overall survival of patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated sequentially with Crizotinib and Alectinib[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(6): 528-534. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.05.001.

(收稿日期: 2017-12-18)

(本文编辑: 常秀青)