

肺癌分子检测临床实践指南及共识解读

CAP (College of American Pathologists)、IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)、AMP (Association for Molecular Pathology) 最近更新了用于选择接受 TKI 靶向治疗的肺癌患者的分子检测的推荐 (Recommendations); ASCO 专家小组对该指南进行了审查, 对该指南进行了细微修改, 并背书了该指南, 发表于《Journal of Clinical Oncology》。

2018 年版本在 2013 年版本中重申或更新的推荐

- (1) 专家共识意见: 病理学家可以使用细胞块或涂片制剂作为肺癌生物标志物分子检测的合适标本。
- (2) 专家共识意见: 实验室应该使用的, 或应该能在外部参考实验室得到的临床肺癌生物标志物分子检测, 要能够在低至 20% 的癌细胞的样本中检测出分子变异。
- (3) 强烈推荐: 实验室不应使用 IHC (免疫组织化学) 检测 EGFR 表达来选择接受 EGFR-TKI 靶向治疗的患者。
- (4) 推荐: 医生应在原发性或转移性肺部病变上使用分子检测, 将合适的基因变异靶点用以指导最初的治疗选择。
- (5) 推荐: 病理学家和实验室不应使用 EGFR 拷贝数分析 (例如, 荧光原位杂交或化学发光原位杂交) 来选择接受 EGFR-TKI 靶向治疗的患者。

2018 年版本中新的推荐

关键问题 1: 肺癌患者应该做哪些新基因检测?

- (1) 推荐: 所有晚期肺腺癌患者都应该进行 ROS1 基因检测, 不考虑患者的临床特征。
- (2) 专家共识意见: ROS1 IHC 检测可能可以作为晚期肺腺癌患者的 ROS1 基因筛查方法; 然而, IHC 阳性的结果应该由一种基于分子或细胞遗传学的检测方法来证实。
- (3) 专家共识意见: 所有晚期肺腺癌患者都应该进行 BRAF 基因检测, 不考虑患者的临床特征。
- (4) 专家共识意见: 不推荐将 RET 基因的分子检测作为临床试验之外的一种常规独立检测; 更适合将 RET 基因检测作为更大检测 panel 中的一部分来进行, 不论是在最开始做基因检测时, 还是在常规的 EGFR、ALK、BRAF、ROS1 检测结果为阴性时。
- (5) 专家共识意见: 不推荐将 ERBB2 (HER2) 基因的分子检测作为临床试验之外的一种常规独立检测; 更适合将 ERBB2 基因突变分析作为更大检测 panel 中的一部

分来进行，不论是在最开始做基因检测时，还是在常规的 EGFR、ALK、BRAF、ROS1 检测结果为阴性时。

（6）专家共识意见：不推荐将 KRAS 基因的分子检测作为靶向治疗的唯一决定因素的一种常规独立检测；更适合将 KRAS 基因检测作为更大检测 panel 中的一部分来进行，不论是在最开始做基因检测时，还是在常规的 EGFR、ALK、BRAF、ROS1 检测结果为阴性时。

（7）专家共识意见：不推荐将 MET 基因的分子检测作为临床试验之外的一种常规独立检测；更适合将 MET 基因检测作为更大检测 panel 中的一部分来进行，不论是在最开始做基因检测时，还是在常规的 EGFR、ALK、BRAF、ROS1 检测结果为阴性时。

关键问题 2：应该使用什么方法进行分子检测？

（1）推荐：IHC 是检测 ALK 基因的 FISH 等效替代方法。

（2）专家共识意见：多基因测序 panel 优于多重单基因检测，以确定除 EGFR、ALK、BRAF 与 ROS1 之外的其他治疗选择。

（3）专家共识意见：实验室应确保能使用替代的方法或样品来确认/解决意外的、不一致的、不明确的或其他低置信度的检测结果。

关键问题 3：分子检测适用于肺癌组织中没有腺癌成分的患者吗？

专家共识意见：医生可以在以下肿瘤中使用分子生物标志物检测：

（1）具有腺癌成分；

（2）非鳞非小细胞组织学类型；

（3）临床特征表明具有较高概率携带致癌驱动基因（如：年轻（<50 岁），轻度或无烟草暴露）的任何非小细胞组织学类型。

关键问题 4：对于在靶向治疗后复发的具有靶标突变的患者，要做哪些检测？

（1）强烈推荐：携带 EGFR 敏感突变的肺腺癌患者，在接受 EGFR-TKI 的靶向治疗疾病出现进展而选择第三代 EGFR-TKI 靶向治疗前，必须要进行 EGFR T790M 突变检测。

（2）推荐：实验室在对 EGFR-TKI 靶向治疗产生二次临床耐药的患者检测 EGFR T790M 突变时，应该能在低至 5% 的活细胞的样本中检测出 EGFR T790M 突变。

关键问题 5: 肺癌患者检测 cfDNA 的价值是什么?

(1) 推荐: 在患者的肿瘤组织有限和/或不足以进行分子检测时, 医生可以使用 cfDNA 来检测 EGFR 基因突变。

(2) 专家共识: 当肺腺癌患者对 EGFR-TKI 的靶向治疗疾病进展或出现二次临床耐药时, 医生可以使用 ctDNA 的方法来检测 EGFR T790M 突变; 如果血浆的检测结果为阴性, 推荐再进行组织样本检测。

(3) 不推荐: 目前没有足够的证据支持使用 cfDNA 分子检测的方法来诊断原发性肺腺癌。

(4) 不推荐: 目前没有足够的证据支持使用循环肿瘤细胞分子分析来诊断原发性肺腺癌、检测 EGFR 或其他基因突变、或在对 EGFR-TKI 出现耐药而检测 EGFR T790M 突变。