

· 临床研究 ·

2 394例肺腺癌患者EGFR及ALK驱动基因分析

孔君¹, 杨雪¹, 孔辉¹, 杨明夏², 解卫平^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学附属常州市第二人民医院呼吸内科, 江苏 常州 213003

[摘要] 目的:通过分析2 394例肺腺癌患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)驱动基因,了解肺腺癌患者EGFR及ALK驱动基因的特征。方法:收集2014年1月—2019年4月2 394例南京医科大学第一附属医院确诊并行EGFR及ALK检测的肺腺癌患者,分析其EGFR、ALK驱动基因特点,探讨EGFR/ALK状态与肺腺癌亚型的相关性。结果:59.7%(1 429/2 394)肺腺癌患者存在EGFR突变,高于全国平均水平(51.8%)、东南亚地区(51.4%);其中90%以上为常见突变,21L858R突变率(48.01%)最高,19Del突变率(43.32%)次之;约10%为非经典突变,包括18G719X、20ins及21L861Q等。ALK重排发生率为4.4%,低于全国平均水平(6.0%),以EML4-ALK融合最常见。不同类型标本EGFR突变率有差异,组织标本、细胞学标本及外周血标本的EGFR突变率分别为60.60%、51.20%及46.48%;肿瘤原发灶组织学标本中,手术切除、经皮肺穿刺及支气管镜活检的EGFR突变率分别为64.50%、59.25%及45.45%。EGFR突变更易表达在附壁状腺癌(79.7%)、乳头状腺癌(74.9%)及腺泡状腺癌(74.4%)中,较少见于实体状(58.9%)及浸润性黏液腺癌(28.9%);与其他亚型相比,实体状腺癌(8.6%)及浸润性黏液腺癌(13.3%)ALK重排发生率更高。结论:本研究EGFR突变率较高,21L858R和19Del最常见。手术切除标本EGFR突变率最高,且EGFR突变、ALK融合均与肺腺癌亚型有关。

[关键词] 肺腺癌; NSCLC; 驱动基因; EGFR; ALK; 腺癌亚型

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)05-675-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20200511

Analysis of EGFR and ALK oncogenic drivers in 2 394 patients with lung adenocarcinoma

KONG Jun¹, YANG Xue¹, KONG Hui¹, YANG Mingxia², XIE Weiping^{1*}

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Changzhou NO.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to analyze the characteristics of EGFR and ALK oncogenic drivers in 2 394 patients with lung adenocarcinoma, improving clinicians' understanding of the oncogenic drivers characteristics of patients with lung adenocarcinoma in this study. **Methods:** From January 2014 to April 2019, 2 394 patients with lung adenocarcinoma diagnosed in our hospital with concurrent EGFR and ALK detection were collected, the characteristics of EGFR and ALK oncogenic drivers were analyzed, and the correlation between EGFR/ALK status and lung adenocarcinoma subtypes was discussed. **Results:** 59.7% (1 429/2 394) patients with lung adenocarcinoma had EGFR mutation, which was higher than the national average (51.8%) and southeast Asia (51.4%). The mutation rate of 21L858R (48.01%) was the highest, followed by the mutation rate of 19Del (43.32%). About 10% had rare mutations, including 18G719X, 20ins and 21L861Q. The incidence of ALK rearrangement was 4.4%, lower than the national average (6.0%), and EML4-ALK fusion was the most common. The EGFR mutation rates of different types of specimens were different. The EGFR mutation rates of tissue specimens, cytology specimens and peripheral blood specimens were 60.60%, 51.20% and 46.48%, respectively. Among the primary tissue specimens, the EGFR mutation rates of surgical excision specimens, percutaneous lung puncture specimens and bronchoscopy specimens were 64.50%, 59.25% and 45.45%, respectively. EGFR mutations were more likely

[基金项目] 国家科技重大专项(2018ZX10722301-002); 国家自然科学基金(81870054, 81273571); 江苏省卫生厅重点项目(H201601)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wpxie@njmu.edu.cn

to be expressed in lepidic adenocarcinoma (79.7%), papillary adenocarcinoma (74.9%) and acinar adenocarcinoma (74.4%), and were less common in solid adenocarcinoma (58.9%) and invasive mucinous adenocarcinoma (28.9%). ALK rearrangement rates were higher in solid adenocarcinoma (8.6%) and invasive mucinous adenocarcinoma (13.3%) than in other subtypes. **Conclusion:** EGFR mutation rate was higher in this study, 21L858R and 19Del were the most common. The highest rate of EGFR mutation was found in the surgical excision specimens, and both EGFR mutation and ALK fusion were associated with lung adenocarcinoma subtypes.

[Key words] lung adenocarcinoma; NSCLC; oncogenic drivers; EGFR; ALK; adenocarcinoma subtypes

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05): 675-680, 719]

肺癌是我国发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总数的80%~85%,一半以上的NSCLC为肺腺癌^[1]。肺癌的5年生存率不足20%^[2],随着基因组学的进步,针对驱动基因的靶向治疗显著改善了NSCLC患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)^[3]。EGFR和ALK是肺癌常见的两个驱动基因,大多数EGFR突变或ALK重排患者对相应的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)反应良好。以吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、克唑替尼等为代表的靶向EGFR或ALK的TKI药物已被批准用于晚期NSCLC中有敏感EGFR突变或ALK重排患者的一线治疗^[4]。此外,早期研究认为EGFR突变与ALK重排是互斥的,随着基因检测方法的发展,越来越多的EGFR/ALK双突变病例被报道。我国领土辽阔,各个地区肺腺癌患者基因突变发生率及基因突变具体类型不尽相同。本研究纳入于南京医科大学第一附属医院住院的2394例行基因检测的肺腺癌患者,分析其EGFR、ALK驱动基因的特征,探讨EGFR/ALK状态与腺癌亚型的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

2014年1月—2019年4月,南京医科大学第一附属医院确诊并行EGFR及ALK检测的2394例肺腺癌患者,其中,男1196例,女1198例;年龄≤65岁1612例,年龄>65岁782例;不吸烟1778例,吸烟616例;肿瘤分期:I期617例,II期206例,III期363例,IV期1109例,分期不详99例;组织学标本2198例,包括2040例(85.21%)肿瘤原发灶标本(手术切除1141例、经皮肺穿刺800例及支气管镜活检99例),158例(6.60%)转移灶标本(淋巴结或肝、脑、骨等);细胞学样本125例(5.2%,包括胸水、心包积液、支气管镜刷检细胞、痰液),外周血样本71例(3.0%)。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

通过本院电子病历及影像系统收集患者的相关临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、EGFR、ALK驱动基因特征及手术切除腺癌组织亚型等。

临床分期参考国际抗癌联盟肺癌(Union for International Cancer Control, UICC)颁布的第8版肺癌TNM分期标准^[5],综合T、N、M进行临床分期。

EGFR突变通过扩增阻滞突变系统法(amplification refractory mutation system, ARMS)或二代测序法(next generation sequencing, NGS)检测;ALK融合通过Ventana免疫组化(IHC)、荧光原位杂交技术(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)、逆转录聚合酶链反应(reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)或NGS检测。

1.3 统计学方法

本研究采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。性别、年龄分组、EGFR突变及ALK重排情况等计数资料采用描述性统计的方法,用频数或百分比表示;EGFR突变或ALK重排发生率与临床特征、标本类型、检测方法及腺癌亚型的相关性分析采用卡方检验或Fisher精确概率法;EGFR突变与ALK重排的相关程度使用列联系数表示。所有检验均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR基因突变情况

2.1.1 EGFR基因突变类型

2394例中,1429例EGFR突变阳性,总突变率为59.7%(1429/2394)。90%以上的EGFR突变为19Del和21L858R,124例(8.7%)表达EGFR非经典突变,包括18G719X、20ins及21L861Q等,这些非经典突变可以单独存在或与其他经典/非经典突变同时存在(复杂突变)(表1)。

2.1.2 EGFR非经典或双突变肺腺癌患者的临床特征

根据EGFR突变类型,将124例患者分为4组,

表1 2 394例肺腺癌患者EGFR基因突变情况

Table 1 Mutations of EGFR gene in 2 394 patients with lung adenocarcinoma

EGFR突变	突变类型	例数	占总病例比例(%)	占突变病例比例(%)
阴性	—	965	40.3	—
阳性	—	1 429	59.7	—
经典突变	19Del	619	25.85	43.32%
	21L858R	686	28.64	48.01%
非经典突变	18G719X	28	1.17	1.96%
	20ins	28	1.17	1.96%
	21L861Q	15	0.63	1.05%
	20T790M	13	0.54	0.97%
	20S768I	1	0.04	0.07%
复杂突变	双突变	39	1.63	2.73%

28例18G719X突变,15例21L861Q突变,42例存在其他非经典单突变(包括20ins、20T790M及20S768I),39例存在双突变。各亚组患者的临床特征无明显差异(P 均 >0.05 ,表2)。

表2 124例EGFR非经典或双突变肺腺癌患者的临床特征

Table 2 Clinical features of 124 patients with nonclassical or double mutation of EGFR in lung adenocarcinoma (n)

临床特征	18G719X	21L861Q	其他非经典单突变	双突变	P 值
性别					0.539
男	11	8	19	22	
女	17	7	23	17	
年龄					0.149
≤65岁	19	14	32	25	
>65岁	9	1	10	14	
吸烟史					0.944
无	20	10	30	29	
有	8	5	12	10	
临床分期					0.182
I A~III A期	15	8	15	23	
III B~IV期	13	7	27	16	

2.1.3 不同类型标本的EGFR突变率

2 394例中,2 198例组织学标本的EGFR突变率为60.60%,高于细胞学标本(60.60% vs. 51.20%; $\chi^2=4.358, P=0.037$)及外周血标本(60.60% vs. 46.48%; $\chi^2=5.723, P=0.017$),细胞学标本与外周血标本的EGFR突变率差异无统计学意义(51.20% vs. 46.48%; $\chi^2=0.404, P=0.525$)。组织学标本中,原发灶标本的EGFR突变率高于转移灶(61.52% vs.

48.73%; $\chi^2=10.040, P=0.002$)。肿瘤原发灶组织学标本中,与经皮肺穿刺(59.25%)及支气管镜活检标本(45.45%)相比,手术标本EGFR突变率最高(64.50%, $P<0.05$,表3、4)。

表3 不同标本EGFR突变情况

Table 3 EGFR mutation rates in different types of specimens

标本来源	例数	EGFR突变型(n)	EGFR野生型(n)	突变率(%)
组织学标本	2 198	1 332	866	60.60
原发灶	2 040	1 255	785	61.52
手术切除	1 141	736	405	64.50
经皮肺穿刺	800	474	326	59.25
支气管镜活检	99	45	54	45.45
转移灶	158	77	81	48.73
细胞学标本	125	64	61	51.20
外周血标本	71	33	38	46.48

表4 不同类型标本EGFR突变率比较

Table 4 Comparison of EGFR mutation rates between different samples

样本类型	χ^2 值	P 值
组织学标本与细胞学标本	4.358	0.037
组织学标本与外周血标本	5.723	0.017
细胞学标本与外周血标本	0.404	0.525
原发灶标本与转移灶标本	10.040	0.002
手术切除标本与经皮肺穿刺标本	5.531	0.019
手术切除标本与支气管镜活检标本	14.180	<0.001
经皮肺穿刺标本与支气管镜活检标本	6.871	0.009

2.2 104例肺腺癌患者ALK融合情况

ALK重排发生率为4.34%(104/2 394),104例ALK重排阳性患者中,19例ALK融合类型明确,棘皮动物微管相关蛋白4(EML4)-ALK融合表达率最高(表5)。不同类型标本的ALK重排阳性率无明显差异($P>0.05$)。ALK融合检测最常用的方法为IHC(70.8%),其他检测方法还包括RT-PCR法(14.8%)、FISH(1.2%)和NGS(16.0%)。其中,12例患者同时行FISH和IHC检测,4例检测结果一致(IHC、ALK检测均为阳性),8例检测结果不一致(均为IHC检测结果为阳性,FISH检测结果为阴性);28例同时行RT-PCR法和IHC检测,其检测结果一致(2例阳性,26例阴性);7例同时行NGS和IHC检测,1例检测结果不一致(IHC检测阳性,NGS检测阴性),其余检测结果一致(1例阳性,5例阴性)。

表5 104例肺腺癌ALK融合基因情况

Table 5 ALK fusion gene in 104 patients with lung adenocarcinoma

ALK融合	例数	占总病例比例(%)
EML4-ALK	16	15.38
LANCL1-ALK(L6:A20)	1	0.96
EML4-ALK+PRIM2-ALK	1	0.96
EML4-ALK+intergenic-ALK	1	0.96
融合基因类型不详	85	81.74

2.3 793例手术切除肺腺癌组织亚型与EGFR/ALK关系

1 141例手术切除标本中,有793例组织亚型明确,分析其腺癌亚型与驱动基因的关系。EGFR突变与附壁状腺癌、腺泡状腺癌、乳头状腺癌、实体状腺癌及浸润性黏液腺癌亚型相关(P 均 <0.05);ALK融合与附壁状腺癌、腺泡状腺癌、实体状腺癌及浸润性黏液腺癌亚型相关(P 均 <0.05 ,表6)。

2.4 EGFR和ALK在肺腺癌患者中表达水平的相关性分析

1 429例EGFR突变患者中,4例ALK基因融合

阳性,双突变率为0.28%(4/1429)。965例EGFR野生型患者中,ALK融合阳性表达率为10.36%(100/965)。本研究2 394例中,4例EGFR突变与ALK重排阳性同时存在,二者呈负相关($r=-0.243$),差异有统计学意义($P<0.001$,表7)。

2.5 4例EGFR/ALK双突变患者的临床特征

2 394例中,4例患者发生EGFR/ALK双突变,突变率为0.28%(4/2 394)。其中1例发生19del突变+ALK重排,2例发生21L858R突变+ALK重排,1例发生20ins突变+ALK重排。男女比例为3:1,吸烟与不吸烟比例为1:3(表8)。

3 讨论

EGFR是一种酪氨酸激酶受体,由3个区域组成:胞外段的配体结合区、跨膜区及胞内段的酪氨酸激酶区。EGF家族成员与受体结合后,诱导EGFR形成同源或异源性二聚体,使胞质尾部特定酪氨酸残基磷酸化,募集一系列蛋白与其结合,激活下游信号通路,促进细胞的存活、增殖及侵袭^[6]。EG-

表6 793例肺腺癌组织亚型与EGFR/ALK状态关系

Table 6 Relationship between subtypes of lung adenocarcinoma and EGFR/ALK status in 793 patients (n)

组织亚型		EGFR			ALK融合		
		野生型	突变型	P 值	阴性	阳性	P 值
非典型腺瘤样增生	否	246	547	1.000	765	28	1.000
	是	0	0		0	0	
原位腺癌	否	243	545	0.176	760	28	1.000
	是	3	2		5	0	
微浸润性腺癌	否	243	542	0.709	757	28	1.000
	是	3	5		8	0	
附壁状腺癌	否	189	323	<0.001	486	26	0.001
	是	57	224		279	2	
腺泡状腺癌	否	89	91	<0.001	167	13	0.002
	是	157	456		598	15	
乳头状腺癌	否	179	347	0.01	503	23	0.071
	是	67	200		262	5	
微乳头状腺癌	否	199	444	0.927	623	20	0.184
	是	47	103		142	8	
实体状腺癌	否	170	438	0.001	596	12	<0.001
	是	76	109		169	16	
浸润性黏液腺癌	否	214	534	<0.001	726	22	0.003
	是	32	13		39	6	
胎儿型腺癌	否	245	547	0.310	764	28	1.000
	是	1	0		1	0	
肠型腺癌	否	246	547	1.000	765	28	1.000
	是	0	0		0	0	

表7 EGFR突变与ALK重排的相关性分析

Table 7 Correlation analysis between EGFR mutation and ALK rearrangement (n)

ALK重排	EGFR突变		r值	P值
	+	-		
+	4	100	-0.243	<0.001
-	1 425	865		

FR异常表达或高表达,将导致DNA异常复制和细胞过度分裂,最终导致多种类型肿瘤的发生。约30%实体瘤(包括乳腺癌、结直肠癌、肺癌、胰腺癌、胃癌、头颈癌和胶质母细胞瘤)组织中存在EGFR过度表达或激活突变,其对肿瘤细胞的分化、增殖、迁移、凋亡等起着调节作用^[7]。

EGFR突变有种族和地域差异,Shi等^[8]研究表

表8 4例EGFR/ALK双突变患者的临床特征

Table 8 Clinical features of 4 patients with double mutation of EGFR/ALK

编号	EGFR	ALK	性别	年龄(岁)	吸烟史	TNM分期
1	19DEL	阳性	女	65	无吸烟史	T2N2M0
2	21L858R	阳性	男	52	无吸烟史	T2N1M0
3	20ins	阳性	男	51	30年(10支/日)	T4N2M1
4	21L858R	阳性	男	59	无吸烟史	T1N2M0

明,东南亚肺腺癌患者中,印度患者突变率最低(22.22%),越南患者突变率最高(64.2%),其他国家患者突变率在47.2%~62.1%。中国不同地区也存在EGFR突变差异,广西地区的EGFR突变率为41.8%^[9],浙江地区肺腺癌患者的EGFR突变率为43.9%^[10]。本研究肺腺癌患者EGFR突变率为59.7%,高于我国肺腺癌患者的EGFR突变率(59.7% vs. 50.2%; $\chi^2=19.009, P<0.001$),也高于东南亚腺癌患者(59.7% vs. 51.4%; $\chi^2=24.974, P<0.001$)^[8]。出现这一结果的可能原因是:近年来,随着人们健康意识的增强以及HRCT的广泛应用,早期肺癌诊断率更高,大部分患者行根治性手术治疗。与经皮肺穿刺及支气管镜活检标本相比,手术切除标本取材相对完整,能最大程度检测肿瘤细胞的突变基因,突变率最高(64.50%)。本研究中47.7%标本来源于手术切除,因此本研究EGFR驱动基因检出率更高。

EGFR基因突变主要发生在18~21外显子,根据EGFR突变类型的发生率,可将其分为两大类:①经典突变:19Del(45%)、21L858R(40%);②非经典突变:20ins(4%)、18G719X(3%)、21L861X(2%)、20T790M(1%)、20V765A(<1%)、20T783A(<1%)、20V774A(<1%)、20S784P(<1%)、19L747S(<1%)、19D761Y(<1%)等^[11]。本研究中,肺腺癌患者21L858R突变(48.01%)和19Del突变(43.32%)最常见,但二者哪种更常见尚存在争议^[9]。此外,本研究9%左右的肺腺癌患者检出非经典EGFR突变,以18G719X及20ins最常见,其他非经典突变较少^[8],可能原因是:ARMS法操作简单,对样本的DNA质

量和浓度要求低,能检测出样本中1%以下的突变,因此本研究中83.79%(2 006/2 394)患者行ARMS检测。但目前常用的ARMS试剂盒只能检测常见的已知突变类型,对于某些罕见或未知突变可能出现假阴性结果。

ALK基因位于人类第2号染色体的p23带,编码ALK受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)。RTK属于胰岛素受体超家族成员,由1个细胞外区域,1个单通道跨膜区域,以及细胞内激酶结构域3部分组成。ALK重排导致与其他基因融合,通过自磷酸化激活下游的JAK/STAT3、RAS/MARK、PI3K/Akt及PLC γ 等信号通路,促进肿瘤细胞的生长、增殖,在间变性大细胞淋巴瘤中最常见。有研究表明,ALK重排更易发生在低分化NSCLC患者中。ALK重排阳性一般与肿瘤的恶性程度相关,更易发生淋巴结转移、胸膜转移及脑转移^[12]。NSCLC患者的ALK融合发生率为3%~7%^[13],EML4-ALK是最常见的融合类型,其他融合基因包括TPR、CRIM1、STRN、TFG、HIP1、PTPN3、KIF5B、KLC1、CLTC等。本研究患者ALK基因融合阳性率为4.4%,低于全国平均水平(4.4% vs. 6.0%, $\chi^2=9.707, P=0.002$)^[14]。可能原因为:①Tang等^[15]筛查了8 405例肺癌患者的ALK重排情况,3 782例I~II~IA期患者和4 623例III B~IV期患者的ALK重排发生率分别为3.4%和6.1%,III B~IV期患者的ALK重排发生率是I~III A期患者的2倍($P<0.001$)。本研究纳入的I/II期患者较多(34.4%),重排发生率较低。②由于肿瘤存在异质性,组织内ALK蛋白表达强度

不均, IHC法存在假阴性的可能;而FISH法是检测ALK重排的金标准,可用于IHC法检测可疑阳性样本的验证。

根据癌细胞的生长方式,2015版WHO肺肿瘤组织学分类^[16]将肺腺癌分为浸润前病变(包括非典型腺瘤样增生和原位腺癌)、微浸润性腺癌、浸润性腺癌(包括附壁型、腺泡型、乳头型、微乳头型、实性型以及浸润性黏液腺癌、胶样型、胎儿型、肠型腺癌)。本研究分析了793例手术切除标本肺腺癌不同组织亚型EGFR的突变情况,发现EGFR突变更易表达在乳头状腺癌(74.9%)、附壁状腺癌(79.7%)及腺泡状腺癌(74.4%)中,较少见于实体状(58.9%)及浸润性黏液腺癌(28.9%)。Yu等^[17]分析了2299例手术切除肺腺癌标本的ALK状态,发现不同肺腺癌亚型的ALK融合率存在差异,浸润性腺癌(14.8%),实性腺癌(10.3%)和微乳头型腺癌(7.6%)的ALK重排率显著高于其他亚型。Zhao等^[14]也发现ALK重排阳性最常见的两种组织亚型是浸润性黏液腺癌和实体性腺癌。本研究中,与其他亚型相比,ALK重排在实体状腺癌(8.6%)及浸润性黏液腺癌(13.3%)中更常见,与其结论相符。因此,肺腺癌EGFR突变及ALK融合与腺癌亚型相关,腺癌亚型可能有助于鉴定出具有驱动基因的患者。

EGFR基因和ALK基因是NSCLC最重要的两个驱动基因,既往研究认为二者是相互排斥的。本研究对EGFR突变与ALK重排进行相关性分析,发现二者之间呈负相关。但近年来,越来越多的双突变病例被报道。关于双突变的生物学机制,目前有两种假说:①肿瘤之间存在异质性,同一部位的肿瘤组织中,可能同时存在携带ALK重排或EGFR突变的两种肿瘤细胞,即多克隆起源;②肿瘤细胞同时携带ALK和EGFR驱动基因,也称为单克隆起源。EGFR/ALK双突变发生率约为1%,多见于东亚、女性、不吸烟、IV期肺腺癌患者^[18]。本研究中,4例患者发生EGFR/ALK双突变,突变率为0.17%(4/2394),明显低于既往研究结果。可能的影响因素包括:①检测顺序,与同步检测相比,序贯检测或单基因检测可能会降低双突变检出率;②检测方法,Won等^[19]分析了1445例韩国NSCLC患者的驱动基因,采用FISH法和直接测序法检测ALK重排和EGFR突变,发现EGFR/ALK双突变率为0.3%,随后其对ALK重排阳性患者进行全基因组测序,又发现10例患者同时存在EGFR突变,双突变率增加至1%。目前临床上,全基因组测序检测更全面精准,但因

价格昂贵,限制了其在临床的应用;ARMS和Ventana IHC在EGFR和ALK检测中的应用率更高。ALK与EGFR有共同的信号通路,ALK融合可能导致EGFR突变患者对EGFR-TKIs耐药^[20],EGFR突变可能与ALK融合NSCLC中的ALK抑制剂的耐药相关。因此,有学者认为,癌细胞同时携带ALK融合和EGFR突变,单独使用ALK和EGFR抑制剂均会产生耐药。所以,对于发生EGFR/ALK双突变的患者,ALK抑制剂联合EGFR抑制剂或许是一种有效的治疗手段。

本研究分析了2394例肺腺癌患者EGFR及ALK驱动基因,发现EGFR突变率为59.7%,高于全国平均水平(51.8%),可能与本研究47.7%样本为手术切除标本,取材相对完整,检出率更高有关;ALK融合阳性率低于全国平均水平(4.4%),可能与纳入的早期肺腺癌患者较多有关。不同类型标本的EGFR突变率有差异,与细胞学标本及外周血标本相比,组织标本EGFR突变率最高(60.60%, $P < 0.05$);原发灶组织标本中,手术切除标本EGFR突变率高于经皮肺穿刺及支气管镜活检标本。肺腺癌EGFR突变及ALK融合与腺癌亚型相关,EGFR突变更易表达在乳头状腺癌(74.9%)、附壁状腺癌(79.7%)及腺泡状腺癌(74.4%)组织中,ALK重排在实体状腺癌(8.6%)及浸润性黏液腺癌(13.3%)中更常见。因此,对于行基因检测的肺腺癌患者,不仅要关注驱动基因结果,还需重视标本来源、检测方法及腺癌亚型等诸多因素对驱动基因的影响。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30
- [2] CHEN Z, FILLMORE C M, HAMMERMAN P S, et al. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(8):535-546
- [3] KIURA K, IMAMURA F, KAGAMU H, et al. Phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy in ALK-rearranged NSCLC patients previously treated with chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): Japanese subset[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(4):367-375
- [4] 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(2016年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(7):489-494
- [5] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth)

(下转第719页)

- [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(3): 658-661
- [17] HÉLOU J, MAATOUK I, OBEID G, et al. Fractional laser for vitiligo treated by 10600nm ablative fractional carbon dioxide laser followed by sun exposure [J]. *Lasers Surg Med*, 2014, 46(6): 443-448
- [18] KHULLAR G, KANWAR AJ, SINGH S, et al. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs. NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: a 24-week prospective right-left comparative clinical trial [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 29(5): 925-932
- [19] GONG Q, LI X, SUN J, et al. The effects of calcipotriol on the dendritic morphology of human melanocytes under oxidative stress and a possible mechanism: is it a mitochondrial protector? [J]. *J Dermatol Sci*, 2015, 77: 117-124
- [20] ALGHAMDI K M, KHURRAM H. Survey of dermatologists' phototherapy practices for vitiligo [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012, 78(1): 74-81
- [21] CHO S, ZHENG Z, PARK Y K, et al. The 308-nm excimer laser: a promising device for the treatment of childhood vitiligo [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011, 27(1): 24-29
- [22] CHIU Y J, PERNG C K, MA H. Fractional CO₂ laser contributes to the treatment of non-segmental vitiligo as an adjunct therapy: a systemic review and meta-analysis [J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33(7): 1549-1556
- [23] 章玲玲,洪为松,傅丽芳,等. 伴甲状腺疾病的白癜风64例移植疗效回顾性分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2015, 29(10): 1029-1031
- [收稿日期] 2019-12-13

(上接第680页)

- edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39-51
- [6] SHOSTAK K, CHARIOT A. EGFR and NF-kappaB: partners in cancer [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(6): 385-393
- [7] PARK S E, NOH J M, KIM Y J, et al. EGFR mutation is associated with short progression-free survival in patients with stage III non-squamous cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(2): 493-501
- [8] SHI Y, AU J S, 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
- [9] WEI W E, MAO N Q, NING S F, et al. An analysis of EGFR mutations among 1506 cases of non-small cell lung cancer patients in Guangxi, China [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168795
- [10] 潘丽霞,李娜,高文京,等. 浙江省非小细胞肺癌患者EGFR基因与EML4-ALK融合基因突变的检测及其临床特征[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(7): 830-834
- [11] STEWART E L, TAN S Z, LIU G, et al. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations - a review [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(1): 67-81
- [12] 高歌,邓立力. 非小细胞肺癌EGFR、KRAS、ALK基因突变与不同转移器官分布的相关性研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(7): 536-542
- [13] SOLOMON B. First-line treatment options for ALK-rearranged lung cancer [J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 884-886
- [14] ZHAO R, ZHANG J, HAN Y, et al. Clinicopathological features of ALK Expression in 9889 cases of non-small-cell lung cancer and genomic rearrangements identified by capture-based next-generation sequencing: A Chinese retrospective analysis [J]. *Mol Diagn Ther*, 2019, 23(3): 395-405
- [15] TANG W, LEI Y, SU J, et al. TNM stages inversely correlate with the age at diagnosis in ALK-positive lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(2): 144-154
- [16] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243-1260
- [17] YU Y, DING Z, ZHU L, et al. Frequencies of ALK rearrangements in lung adenocarcinoma subtypes: a study of 2299 Chinese cases [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 894
- [18] 王鑫,钟殿胜. 非小细胞肺癌EGFR和ALK基因双突变研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(9): 686-691
- [19] WON J K, KEAM B, KOH J, et al. Concomitant ALK translocation and EGFR mutation in lung cancer: a comparison of direct sequencing and sensitive assays and the impact on responsiveness to tyrosine kinase inhibitor [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(2): 348-354
- [20] ROTOW J, BIVONA T G. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(11): 637-658
- [收稿日期] 2019-12-09