

(上接第 22 版)

## 精准诊断第一线

# 从临床视角看 NSCLC 分子标志物进展

▲ 河北医科大学第四医院 丁翠敏



丁翠敏 教授

目前，临床应用的个体化靶向治疗主要针对 EGFR 基因突变阳性和 ALK 融合阳性肺癌。随着对驱动基因的深入研究及少见驱动基因的发现，临床医生也真正从基因水平认识到了肺癌的复杂性。

## 驱动基因检测已成为日常临床实践

2015 年，WCLC 报道了亚洲及俄罗斯晚期非小细胞肺癌区域诊断实践（IGNITE 研究）。结果表明，亚太地区的驱动基因检测的标本，主要来源于肺部原发病灶、淋巴结、胸腔积液。标本获取方式主要包括细胞学检测、支气管镜、细针穿刺、影像学引导下的穿刺活检。

绝大多数标本中肿瘤细胞含量超过 20%，足以进行基因检测。在多渠道多途径提供充足的标本情况下，驱动基因检测的成功率高达 99.5%，

表明对于新确诊的局部晚期及转移性 NSCLC 进行驱动基因检测已成为日常临床实践。

## MET 突变有望成为靶向治疗的潜在靶点

2014 年 7 月，美国癌症基因组研究组通过对 mRNA 和 DNA 高通量测序结果及序列比对分析发现，约 4% 肺腺癌存在 MET 第 14 外显子（MET exon14）剪接位点突变，导致 MET exon14 在 mRNA 水平出现部分或完全跳跃缺失（MET exon14-skipping）。

2015 年 5 月，在《肿瘤发现》同一期发表了两篇报道，Paik 等在 178 例 IV 期肺腺癌中发现 8 例 MET exon14 缺失，4 例患者接受克唑替尼或卡博替尼，1 例完全缓解和 3 例部分缓解。Frampton 等在 38 028 例肿瘤中发现了 224 例 MET exon14 缺失，其中发生率较高的癌症依次为肺腺癌、其他肺肿瘤、脑胶质瘤、及原发灶不明癌。MET exon14 胸部组织细胞肉瘤及 MET exon14 NSCLC 对 MET 抑制剂敏感（图 1、图 2）。

肺肉瘤样癌（PSC）是一种预后较差的高度侵袭性癌。为制定该肿瘤的新型治疗策略，需进一步

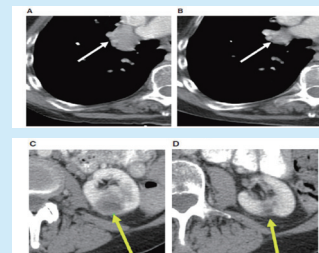
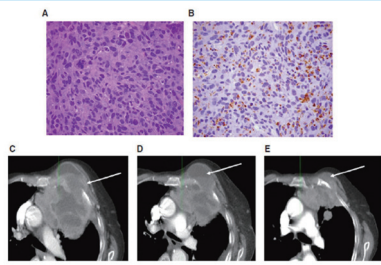
了解其分子病理机制。中山大学刘学文教授等对此进行了研究，细胞实验证实，应用 MET 抑制剂能有效抑制 MET exon14-skipped 介导的下游信号激活和突变肿瘤细胞的生长、增殖。同时报道了 1 例肺肉瘤样癌接受克唑替尼治疗肿瘤退缩约 80%。这 8 例 MET exon14 突变患者的特征为不存在 EGFR、KRAS、BRAF、ALK 突变（互斥）。其中 1 例合并有 PIK3CA 突变。在 8 例 MET 突变中，7 例的肿瘤组织存在腺泡样腺癌成分。

MET exon14 突变可能是 NSCLC 的一种独特临床亚型。美国 Dana-

Farber 癌症研究所 Mark M. Awad 等报告，NSCLC 中 MET exon14 突变与高龄、分期相关的 MET 基因组扩增以及 c-MET 过表达有关。因此，有必要开展前瞻性临床研究以验证 MET exon14 突变是否为 NSCLC 的一个重要治疗靶点。

从 2014 年 7 月，TCGA 发现肺腺癌 MET exon14-skipping 到现在，在近 2 年就 MET exon14-skipping 发表的的研究已超过 10 项，MET 抑制剂显示了极好的近期疗效，从而引起人们的极大兴趣和热情。MET 突变可能有望成为其靶向治疗的潜在靶点。

→图 1 MET exon14 胸部组织细胞肉瘤对 MET 抑制剂克唑替尼敏感



←图 2 MET exon14 NSCLC 对 MET 抑制剂 capmatinib 敏感（胸部及肾上腺病灶缩小）

# 液态活检：肺癌精准治疗之基石

▲ 第四军医大学第一附属医院 张琅



张琅 教授

随着分子生物学的发展，精准医学在不断推进，肺癌特别是 NSCLC 治疗从以含铂化疗为主逐渐转变为以基因检测为基础的靶向治疗。基因分型、疗效评估、耐药监测成为肺

癌靶向治疗的三部曲，而活检风险、组织不合格、患者无法耐受、肿瘤本身的异质性均使组织替代品应运而生，即“液态活检（CTC）”。

**检测方法** CTC 包括富集技术与检测技术，富集技术多数是根据 CTC 的生物学特性与化学特性进行富集。包括膜过滤法、免疫磁珠分离法、微流体芯片法等。CTC 检测技术集中在靶向 PCR、免疫荧光、普通 PCR。CellSearch 系统为首个被 FDA 与 cFDA 同时注册的 CTC 检测方法，一直是 CTC 检测的金标

准。2016 年 1 月中国自主研发的 CytoploRare 系统成为 CFDA 唯一认证的国内自主研发的 CTC 检测方法，不同分期肿瘤 CTC 检测的平均敏感度达 80%，是目前敏感度最高的检测方法，希望能在临床上广泛应用，服务于肺癌的个体化治疗。由于 ctDNA 含量少、片段短、半衰期短的特性，其检测方法要求较高，高敏感度的数字 PCR 及高通量的下一代测序成为血浆检测热点。

**临床应用** 包括肺癌的辅助诊断，与影像学及已知的肿瘤标记物共同诊

断疾病；肺癌的复发监测，对早期术后肺癌行复发监测；晚期肺癌行基因分型及疗效评估；靶向治疗耐药监测。

**未来发展** CTC 与 ctDNA 均可即时、无创监测肿瘤发生发展及耐药突变，期待其能够更早、更全面地指导临床实践，更好地推进肺癌的个体化治疗。另外，CTC 检测的是肿瘤细胞，ctDNA 检测肿瘤 DNA 片段，细胞能提供比 DNA 片段更多的信息，两者的结合会提供更全面的肿瘤信息，真正实现精准医疗。

## 肺癌早期诊断

# 支气管镜检查必不可少

▲ 广东省人民医院 高平



高平 教授

2013 年中国肿瘤年报显示，肺癌发病率、死亡率排名第一。肺癌 5 年生存率约 15.6%，75 % 患者在诊断时已属晚期。因此，肺癌早期诊断尤为重要。

肺癌病理可通过痰检、支气管镜、经皮肺内病灶穿刺针吸活检术（TFNA）等方法获得。与 TFNA 相比，支气管镜检查时气胸发生概率仅为 1%，安全性高。

支气管镜检查已成为临床肺癌诊疗必不可少的技术。支气管镜下可分为可见病灶（多为中央型肺癌）和不可见的病变（外周病灶或管壁外病灶）。

## 可见病灶诊断手段

**光干涉断层扫描** 与支气管镜相结合，对支气管上皮、黏膜、软骨和腺体的细微图像显示清晰，与组织学检查吻合率极高。

**自荧光支气管镜** 在自荧光显微镜下，正常黏膜显示为绿色，而病变组织表现为紫红色或红褐色。

**窄带成像支气管镜** 是一种新型内镜成像技术，蓝色窄谱光，波长为 390~445 nm，可显示黏膜表面的毛细血管；绿色窄谱光，波长为 530~550 nm，可显示黏膜内较粗的血管。NBI 可增强黏膜的对比度和清晰度，强调黏膜血管形态及表面结构，对于血管发生异常的肿瘤组织具有“电子染色”的作用。

支气管成像技术在判断肿瘤边界方面有更高的敏感性和特异性。

## 不可见病变诊断手段

**虚拟支气管镜导航技术** 通过 CT 重建虚拟支气管图像，并指示出到达病变的路径。其优势在于确认支气管镜行进方向，引

导支气管镜到达所指定的病变部位，把握支气管镜当前位置，减少不必要的透视。

**电磁导航技术** 通过电磁感应原理进行定位。先行 CT 检查并将图像信息输入到计算机中，这类类似于 GPS 电子地图；活检钳或治疗器具头端安装有电磁导航线圈，通过感应线圈可感应到其在磁场中的位置，其作用类似于 GPS 信号接收器。

**引导鞘气道内超声**（EBUS-GS）超声探头可通过支气管镜进入镜下不可见的支气管，利用超声确认病变，然后留置引导鞘，放入活检钳和细胞刷获取病理标本。EBUS-GS 结合 X 线透视、虚拟支气管镜技术、电磁导航技术可进一步提高病变的检出率。

**气道内超声技术** 对肺门淋巴结的转移病变的诊断上优于胸部 CT，并可以实时指引穿刺活检；EBUS-TBNA 该操作属于微创操作，可获得第 2、4、7、10~12 站淋巴结，肺癌联盟最新指南中已将 EBUS-TBNA 技术列为肺癌分期手段的第一位；对气管支气管壁层次的分辨可作一般病变和癌前病变的诊断；对肺外周良、恶性病变的评估，实时指导穿刺活检；指导气道内介入治疗。

## 肺癌特征

- ★ 边界清晰的低回声团块影；
- ★ 内部回声不均匀；
- ★ 内部见点线状高回声；
- ★ 病灶内部血管或支气管狭窄或中断；
- ★ 支气管软骨移位、不规则或中断；
- ★ 邻近血管狭窄或中断。

(下转第 24 版)