

间变性淋巴瘤激酶阳性肺腺癌晚期患者的临床特征

张萍, 唐敏, 聂鑫, 李琳

(北京医院肿瘤内科 国家老年医学中心, 北京 100730)

[摘要] **目的** 分析晚期肺腺癌间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因融合患者临床特点。**方法** 收集经组织病理学证实的晚期或局部晚期不能手术的 410 例肺腺癌患者临床资料, 患者均经过增强免疫组织化学(V-IHC)方法检测 ALK 融合基因表达状态。同时记录患者性别、年龄、初诊时转移部位, ARMs 法检测的 EGFR 基因突变情况等基本资料, 总结分析 ALK 基因融合患者的临床特点, 为筛选非小细胞细胞肺癌 ALK 阳性患者及个体化治疗提供依据。**结果** 410 例晚期肺腺癌患者中 Ventana-IHC 显示 35 例 ALK 阳性, 阳性率为 8.5% (35/410), 同时检测的 EGFR 突变阳性患者为 201 例, 突变率为 49.0% (201/410), ALK 基因融合发生率在 EGFR 阴性肺癌患者中占 16.7% (35/209)。本组 ALK 阳性患者年龄在 29~78 岁, 中位年龄 52 岁; 男性 15 例, 女性 20 例; 初发时脑转移 6 例, 肝转移 7 例, 肾转移 2 例, 腹膜转移 2 例; 一线经含培美曲塞化疗 18 例, 其中 15 例进入二线克唑替尼治疗, 克唑替尼有效率 46.7%, 无进展生存期(PFS) 6.2 月; 一线克唑替尼治疗 17 例, 有效率 63.3%, PFS 10.8 月。**结论** 晚期肺腺癌患者 ALK 基因融合是继 EGFR 基因突变后的又一驱动基因, 其临床发病年龄更轻, 更容易出现脑、肝和肾等部位的转移。

[关键词] 肺肿瘤; 基因融合; 肿瘤转移; 疾病特征

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.04.020

Clinical characteristics associated with advanced lung adenocarcinoma patients harboring ALK rearrangements

Zhang Ping, Tang Min, Nie Xin, Li Lin (Department of Oncology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

Corresponding author: Li Lin, Email: lilin_51@hotmail.com

[Abstract] **Objective** To summarize the clinical characteristics of the patients with advanced lung adenocarcinoma and anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene. **Methods** Clinical data from the hospital for 410 advanced or inoperable locally advanced lung adenocarcinoma patients were collected, all patients were confirmed by histopathology examination. The patients were all examined by immunohistochemistry (V-IHC) method for the detection of ALK fusion gene expression status. Gender, age, newly diagnosed transferred place, EGFR gene mutation status by ARMs detection and other basic information were collected at the same time. **Results** 35 cases showed ALK positive within 410 patients with primary lung adenocarcinoma, the positive rate was 8.5% (35/410). 201 cases were EGFR gene mutation with mutation rate 49.0% (201/410). The incidence rate was 16.7% (35/209) for ALK fusion gene within the EGFR negative patients with lung adenocarcinoma. The ALK positive patients were 29-78 years old and the median age was 52 years with 15 males and 20 females. There were 6 cases of brain metastases, 7 cases of liver metastases, 2 cases of renal metastases and 2 cases of peritoneal metastasis at the initial stage. 18 cases were treated in chemotherapy by first-line drug of pemetrexed, including 15 cases treating by the second-line drug of crizotinib. The effective rate of crizotinib was 46.7% and PFS was 6.2 months. 17 cases were treated by first-line drug of crizotinib with the effective rate 63.3% and PFS 10.8 months. **Conclusion** ALK fusion gene is a new driven gene for advanced lung adenocarcinoma besides EGFR gene mutation. Its clinical onset age is young and easy to metastasize into brain, liver, kidney and other parts.

[Keywords] Lung neoplasms; Gene fusion; Neoplasm metastasis; Disease attributes

基金项目: 中央保健局课题资助(W2016ZD01)

作者简介: 张萍, 副主任医师, Email: zhangping990721@126.com

通信作者: 李琳, 主任医师, Email: lilin_51@hotmail.com

目前肺癌位居全球癌症发病率及病死率的首位,其中85%以上为非小细胞肺癌(NSCLC),而且腺癌比例已经超过了鳞癌,成为非小细胞肺癌的主要类型。随着肿瘤分子生物学技术的不断进步和肿瘤细胞信号传导通路研究的不断深入,对肺腺癌患者的各种驱动基因逐渐有了更多的认识。间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因融合是非小细胞肺癌继EGFR基因突变之后又一重要的驱动基因,是肺腺癌形成和发展过程中至关重要的通路,其ALK激酶的激活抑制肿瘤细胞的凋亡,促进肿瘤细胞的增殖,肿瘤血管的生成和转移,成为肺腺癌的一种独特分子分型^[1]。ALK基因融合的发现可谓肺癌精准治疗的典范,克唑替尼作为第一代ALK酪氨酸激酶抑制剂广泛应用于ALK阳性的非小细胞肺癌,显示出卓越的疗效。本研究总结410例晚期肺腺癌患者中ALK基因融合发生率及其临床特征,为今后筛选ALK阳性的潜在人群及NSCLC个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究收集了从2013年1月至2018年1月在我院经组织病理学明确诊断为肺腺癌的410例晚期患者资料。标本类型有原发灶手术标本、纤维支气管镜活检标本、原发灶穿刺标本、胸水标本、转移淋巴结及转移部位活检标本。所有标本均行ALK Ventana免疫组织化学染色检测ALK基因表达情况。患者的年龄范围29~89岁,中位年龄62岁;其中男性199例,女性211例。从性别、年龄、吸烟史、转移类型、EGFR突变情况这几个方面研究分析ALK融合基因阳性的肺腺癌患者的临床特征。

1.2 检测方法 ALK基因检测采用Ventana-IHC法,人类EML4-ALK融合基因检测试剂盒购于厦门艾德公司。Ventana-IHC法石蜡包埋的组织切片4 μm,切片55℃烤片过夜或60℃烤片1 h,将切片按要求摆放在Ventana Benchmark XT的染色切片位上,将一抗、DAB增强检测试剂盒、扩增检测试剂盒、苏木精、返蓝液放在试剂架上,进行全自动免疫组织化学流程。流程完毕后常规脱水透明封片,显微镜下观察结果。Ventana-IHC法判断ALK任意百分比的阳性肿瘤细胞颗粒细胞胞质中可见强染色信号,即为阳性(+);肿瘤细胞中缺乏强的颗粒细胞胞质染色信号,即为阴性(-)。

2 结果

2.1 ALK基因融合肺腺癌分布及临床特征 本研

究410例晚期肺腺癌患者中Ventana-IHC方法检测结果显示35例ALK阳性,阳性率为8.5%(35/410),同时检测的EGFR突变阳性患者为201例,突变率为49.0%(201/410),ALK基因融合发生率在EGFR阴性肺腺癌患者中占16.7%(35/209)。

35例ALK阳性患者年龄在29~78岁,中位年龄52岁。女性占20/35(57.1%),≤60岁组占26/35(74.3%),非吸烟人群占27/35(77.1%),初诊时发生脑转移、肝转移、肾转移百分率分别为17.1%,20%,5.7%。ALK阳性患者在年龄≤60岁组及非吸烟组占比明显高。在ALK阳性患者中肝肾转移比例较其他组高,另有少见部位腹膜转移2例,卵巢转移1例。见表1。

2.2 ALK基因融合肺腺癌克唑替尼疗效 35例ALK阳性患者,一线经含培美曲塞化疗18例,其中15例进入二线克唑替尼治疗,克唑替尼有效率46.7%,中位无进展生存期(PFS)6.2月;一线克唑替尼治疗17例,有效率63.3%,PFS 10.8月。

3 讨论

ALK基因融合是非小细胞肺癌继EGFR基因突变之后又一重要的驱动基因,是肺腺癌形成和发展过程中至关重要的通路,EML4-ALK融合基因由棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)两者的部分基因融合而成,由于第2号染色体短臂插入,ALK基因的3端与EML4基因的5端易位融合形成,其中融合基因中EML4起到激活ALK的酪氨酸激酶区的作用,从而促进ALK蛋白的表达。目前临床上常用的判定ALK阳性的检测方法主要有:荧光原位杂交(FISH)、增强免疫组织化学(V-IHC)法、NGS法等。ALK阳性非小细胞肺癌诊断金标准仍为FISH法,但是基于多项研究数据提示Ventana-IHC与FISH法有较高吻合度^[2-3],并且操作相对简单,检测费用低,具有较强的临床实用性。越来越多的文献也支持FISH阴性,Ventana-IHC阳性的部分患者仍可从crizotinib中获益^[4],因此Ventana-IHC可作为ALK检测的一种快速、有效、经济的方法,本中心主要采用Ventana-IHC检测ALK基因。

不同地域不同人种非小细胞肺癌EGFR基因突变有明显差异。在国外研究报道中,ALK阳性的表达率约为3%~8%,我国报道约为5.1%^[5],从这些研究数据看来,中国人的ALK融合基因突变率与西方人群差异无统计学意义。本研究共入组了肺腺癌

表 1 ALK 基因融合与肺腺癌临床特征的关系

项目	例数	EGFR ⁺ [<i>n</i> = 201, 例(%)]	EGFR ⁻ (<i>n</i> = 209)		
			NC	ALK ⁺ [<i>n</i> = 35, 例(%)]	ALK ⁻ [<i>n</i> = 174, 例(%)]
性别					
男	199	81 (40.3)	118	15 (42.9)	103 (59.2)
女	211	120 (59.7)	91	20 (57.1)	71 (40.8)
年龄					
≤60 岁	175	82 (40.8)	93	26 (74.3)	67 (38.5)
>60 岁	235	119 (59.2)	116	9 (25.7)	107 (61.5)
吸烟					
无	246	138 (68.7)	108	27 (77.1)	81 (46.6)
有	164	63 (31.3)	111	8 (22.9)	93 (53.4)
脑转移					
无	342	164 (81.6)	178	29 (82.9)	149 (85.6)
有	68	37 (18.4)	31	6 (17.1)	25 (14.4)
肝转移					
无	379	188 (93.5)	191	28 (80.0)	163 (93.7)
有	31	13 (6.5)	18	7 (20.0)	11 (6.3)
肾转移					
无	407	200 (99.5)	206	33 (94.3)	173 (99.4)
有	3	1 (0.5)	3	2 (5.7)	1 (0.6)

患者 410 例,ALK 阳性患者 35 例,其在肺腺癌中的发生率为 8.5%,该结果与已报道的 ALK 阳性表达率相似^[5]。不同组织学类型分子表达有明显不同,也有文献报道,ALK 阳性表达在肺鳞癌患者占 1.36%^[6],但大量研究显示,ALK 阳性多在肺腺癌患者中表达^[7],且其具有特有的临床特征:年轻、不吸烟或轻度吸烟、不伴有 EGFR 或 KRAS 突变,本研究年轻人群及不吸烟人群发生 ALK 阳性率显著高于其他人群,这一点与西方人群相似^[8]。本研究的 ALK 阳性患者初诊时发生脑转移、肝转移、肾转移百分率分别为 17.1%、20%、5.7%,另有少见部位腹膜转移 2 例,卵巢转移 1 例。文献中也有研究^[9]表明,ALK 阳性非小细胞肺癌患者中有一定比例的患者发生异常器官转移,病灶转移至甲状腺、软组织、胸壁和胸膜、脾脏、腹膜、肾脏和卵巢等,通常此类患者的预后较差,提示具有异常器官转移的患者需要格外注意。因此,对于晚期肺腺癌患者,尤其是无吸烟史、年轻,初诊有脑转移和肝、肾转移或少见部位转移的患者,建议医生在进行诊断时需加强 ALK 基因融合的检测。Burel-Vandenbos 等^[10]报道的非小细胞肺癌有脑转移患者 EGFR 突变率为 64%,而无脑转移患者 EGFR 突变率为 31%,两者

明显不同。本研究的患者 EGFR 及 ALK 阳性患者脑转移率相似,均较无该基因组脑转移率高,与文献报道^[11]相似。临床实践也证实了不同病理类型的非小细胞肺癌患者远处转移发生率不同,不同分子分型的肺腺癌患者转移部位也有所不同。

克唑替尼属于一种选择性 ATP 竞争性小分子抑制剂,是用于治疗 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者的靶向药物,多项临床研究显示,使用克唑替尼的 ALK 阳性患者较未使用克唑替尼的 ALK 阳性患者其生存率显著提升^[12]。与化疗相比,克唑替尼用于初治的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者,其 ORR 和 PFS 均有显著提高,用于经治的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的临床疗效也明显优于培美曲塞或多西他赛化疗,但较一线使用克唑替尼的疗效要差。根据 Profile1014 研究报道,克唑替尼用于一线治疗 ALK 阳性的非小细胞肺癌客观缓解率为 74%,中位无进展生存期达到 10.9 个月,总生存期显著延长^[13]。本研究中 35 例 ALK 阳性患者,一线经含培美曲塞化疗 18 例,其中 15 例进入二线克唑替尼治疗,克唑替尼有效率 46.7%,PFS 6.2 月;一线克唑替尼治疗 17 例,有效率 63.3%,PFS 10.8 月。与相关文献^[14-16]报道相似。

新型 ALK 抑制剂不断给这类患者带来新的希望^[17],ALK 阳性患者预示着更长的生存^[18],为丰富中国肺癌患者有关 ALK 的融合数据,本研究对 ALK 基因阳性患者的临床及病理特征进行了回顾性分析,为今后筛选 ALK 融合的潜在人群及实现 NSCLC 个体化治疗提供参考。

参考文献

- [1] CHIARI R, DURANTI S, LUDOVINI V, et al. Long-term response to gefitinib and crizotinib in lung adenocarcinoma harboring both epidermal growth factor receptor mutation and EML4-ALK fusion gene[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(9):30-32.
- [2] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4):504-535.
- [3] LE QUESNE J, MAURYA M, YANCHEVA S G, et al. A Comparison of immunohistochemical assays and FISH in detecting the ALK translocation in diagnostic histological and cytological lung tumor material[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(6):769-774.
- [4] ZANWAR S, NORONHA V, JOSHI A, et al. Efficacy of crizotinib in ALK mutant non-small cell lung cancers that are positive by IHC but negative by FISH compared to FISH positive cases[J]. Indian J Cancer, 2017, 54(4):678-680.
- [5] TIAN H X, ZHANG X C, YANG J J, et al. Clinical characteristics and sequence complexity of anaplastic lymphoma kinase gene fusions in Chinese lung cancer patients[J]. Lung Cancer, 2017, 114(1):90-95.
- [6] WATANABE J, TOGO S, SUMIYOSHI I, et al. Clinical features of squamous cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearrangement: a retrospective analysis and review[J]. Oncotarget, 2018, 9(35):24000-24013.
- [7] TANTRAWORASIN A, LERTPRASERTSUKE N, KONGKARNKA S, et al. Retrospectivestudy of ALK rearrangement and clinic pathological implications in completely resected non-small cell lung cancer patients in Northern Thailand;role of screening with D5F3 antibodies[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(7):3057-3063.
- [8] REYNOLDS C, MASTERS E T, BLACK-SHINN J, et al. Real-World use and outcomes of ALK-Positive Crizotinib-Treated Metastatic NSCLC in US community oncology practices;a retrospective observational study[J]. J Clin Med, 2018, 7(6):129.
- [9] HENDRIKS C C H J, HENDRIKS L E L, DERKS J L, et al. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. Kuijpers[J]. Lung Cancer, 2018, 121(1):76-81.
- [10] BUREL-VANDENBOS F, AMBROSETTI D, COUTTS M, et al. EGFR mutation status in brain metastases of non-small cell lung carcinoma[J]. J Neurooncol, 2013, 111(1):1-10.
- [11] GRIESINGER F, ROEPER J, PÖTTGEN C, et al. Brain metastases in ALK-positive NSCLC - time to adjust current treatment algorithms[J]. Oncotarget, 2018, 9(80):35181-35194.
- [12] JIN Y, CHEN Y, YU X, et al. A real-world study of treatment patterns and survival outcome in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6):8703-8710.
- [13] TANTRAWORASIN A, LERTPRASERTSUKE N, KONGKARNKA S, et al. Retrospectivestudy of ALK rearrangement and clinic pathological implications in completely resected non-small cell lung cancer patients in Northern Thailand;role of screening with D5F3 antibodies[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(7):3057-3063.
- [14] 梁红格, 徐燕, 钟巍, 等. 克唑替尼在 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性评价及其预后影响因素[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(5):336-341.
- [15] 朱礼阳, 许春伟, 于忠和, 等. 克唑替尼在 ALK 阳性中晚期非小细胞肺癌中的疗效观察[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(5):554-558.
- [16] 高峨嵋, 赵军, 卓明磊, 等. 克唑替尼治疗晚期 NSCLC 患者单中心回顾性分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(3):161-168.
- [17] SORIA J C, TAN D S W, 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.
- [18] WANG Z, YANG H, LUO S, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement predicts better prognosis in NSCLC patients: A meta-analysis[J]. Lung Cancer, 2017, 112(1):1-9.

(收稿日期:2019-02-26)