
FMD 警惕！ALK VAF可能无法准确预测非小细胞肺癌靶向治疗效果

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29870.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

FMD 警惕！ALK VAF可能无法准确预测非小细胞肺癌靶向治疗效果。论文标题：Potential unreliability of ALK variant allele frequency in the efficacy prediction of targeted therapy in NSCLC

期刊：Frontiers of Medicine

作者：Wei Rao, Yutao Liu, Yan Li, Lei Guo, Tian Qiu, Lin Dong, Jianming Ying, Weihua Li

发表时间：15 Jun 2023

DOI：10.1007/s11684-022-0946-x

微信链接：[点击此处阅读微信文章](#)

导读 尽管间变性淋巴瘤激酶（ALK）融合是非小细胞肺癌中常见的基因变异，且使用ALK酪氨酸激酶抑制剂（ALK-TKIs）治疗非小细胞肺癌有显著疗效，但临床疗效差异大。肿瘤内异质性（ITH）被认为是影响治疗反应和耐药性的因素。研究尝试通过评估ALK融合的变异等位基因频率（VAF）来预测治疗效果，但发现基于下一代测序（NGS）确定的ALK-VAF在评估非小细胞肺癌的肿瘤内异质性及预测靶向治疗疗效上并不可靠。

中国医学科学院与北京协和医学院的应建明和李卫华等在Frontiers of Medicine发表研究论文《ALK变异等位基因频率在非小细胞肺癌靶向治疗疗效预测中的潜在不可靠性》（Potential unreliability of ALK variant allele frequency in the efficacy prediction of targeted therapy in NSCLC），探讨了非小细胞肺癌中ALK融合的变异等位基因频率在预测靶向治疗疗效中的可靠性。

间变性淋巴瘤激酶（ALK）融合是非小细胞肺癌中常见的基因变异，约5%的非小细胞肺癌患者出现该基因变异。多种ALK-TKIs已被用于晚期ALK阳性非小细胞肺癌患者的治疗，尽管显著有效，但患者反应差异大且易产生耐药性。作者团队之前的研究揭示了影响治疗反应的多种因素，包括特定的ALK融合变体和TP53突变，以及肿瘤内异质性的挑战。当前，全面分析肿瘤内异质的方法有限且技术挑战大，而下一代测序因其高效性在分子检测中广泛应用。下一代测序提供的变异等位基因频率信息可用于评估肿瘤纯度、肿瘤内异质性等，对靶向治疗效果有一定预测价值。然而，ALK-VAF在反映非小细胞肺癌基因组复杂性和预测ALK-TKI疗效方面的作用尚待深入探索。

中国医学科学院与北京协和医学院应建明和李卫华等通过下一代测序、荧光原位杂交技术（FISH）和免疫组织化学技术（IHC）技术对中国非小细胞肺癌患者的ALK融合进行了系统分析，并探讨了ALK-VAF与肿瘤内异质性评估及靶向治疗效果的潜在关系。

本研究通过不同检测方法（NGS、FISH、IHC），在大量非小细胞肺癌病例中检测了ALK融合，发现ALK阳性率在6.5%至7.7%之间（图1）。部分病例仅通过一种方法检测为ALK阳性，而同时采用两种方法检测的病例中有少数存在结果不一致，需第三种方法验证。下一代测序检测到的ALK阳性病例中，变异等位基因频率中位数为19.6%。进一步分析显示，ALK亚克隆性对ALK-TKI治疗（如克唑替尼）的临床效果无显著影响，而TP53突变是影响PFS的唯一显著因素（图2）。此外，变异等位基因频率与荧光原位杂交技术裂解率以及免疫组织化学技术阳性染色细胞比之间未发现显著相关性，且不同下一代测序平台间变异等位基因频率存在显著差异，表明变异等位基因频率存在可靠性问题（图3）。通过免疫组织化学技术评估的ALK阳性病例中，极少数表现出肿瘤内异质性。且这些异质性病例，通过显微切割和下一代测序进一步揭示了不同区域间存在不同的基因变异，包括可治疗的ALK融合和其他非ALK相关的突变（图4）。

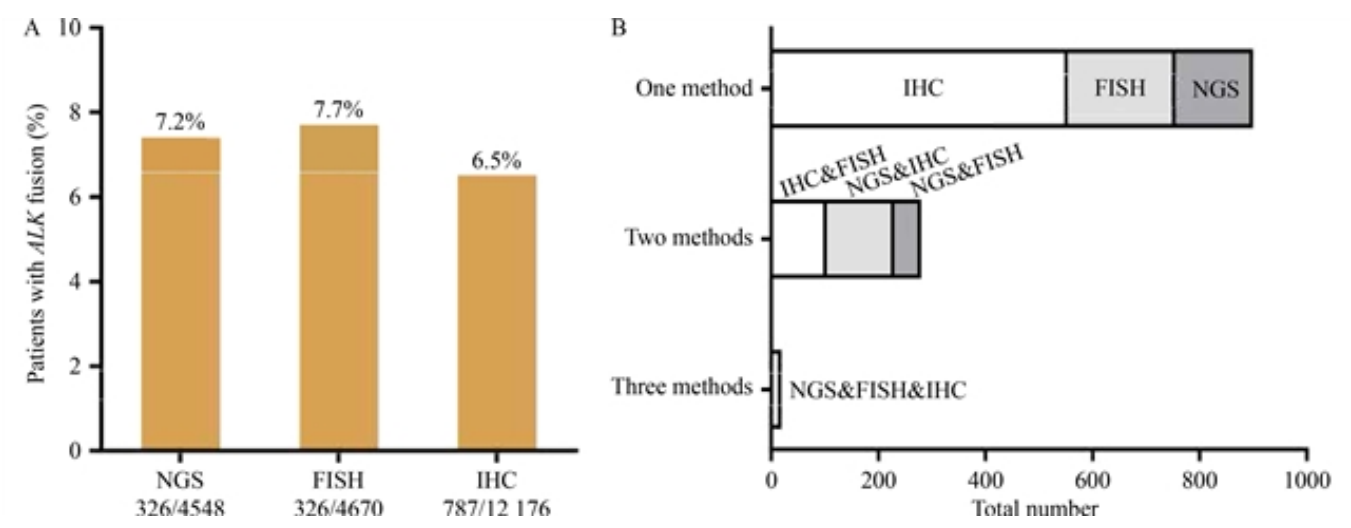


图1 通过不同的ALK检测方法分析中国非小细胞肺癌患者的ALK融合。

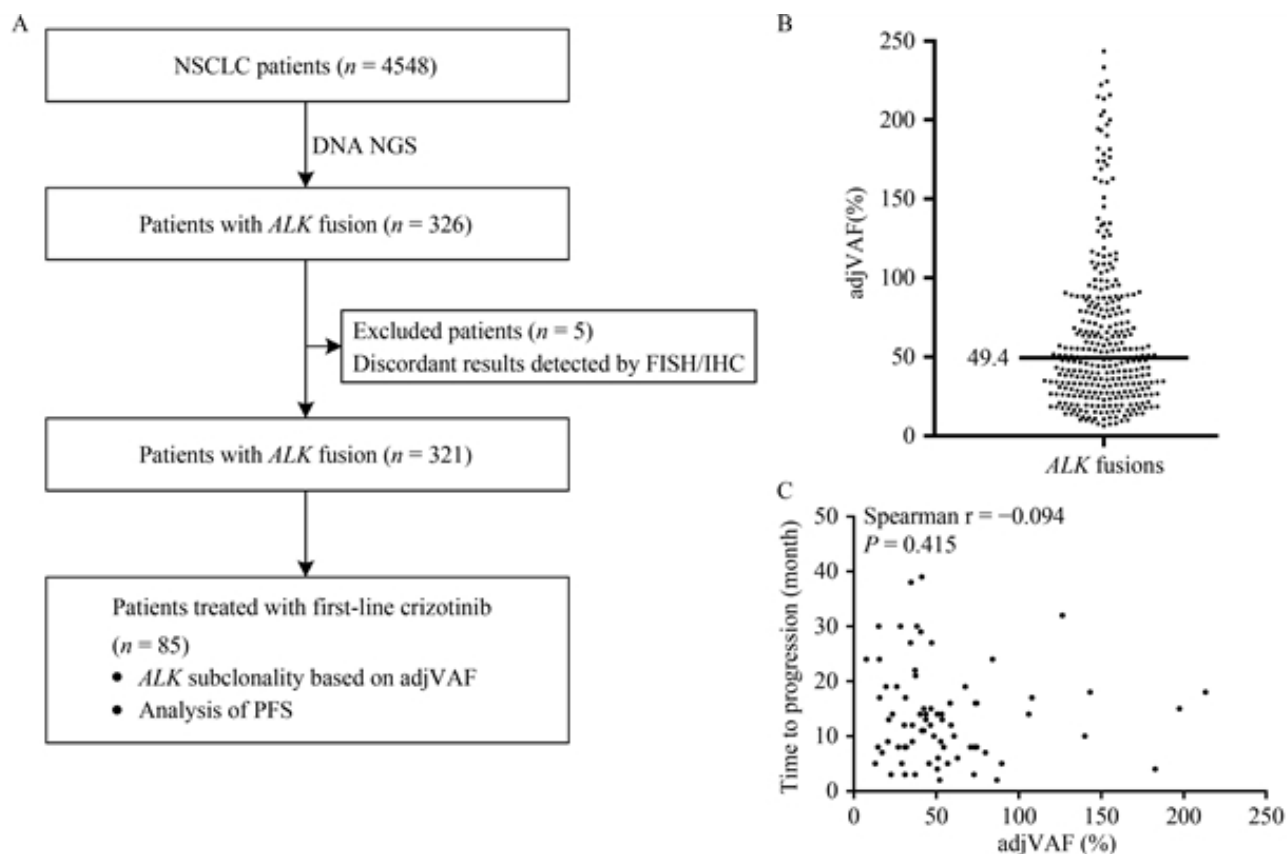


图2 ALK adjVAF与接受ALK-TKI患者临床结局的相关性分析。

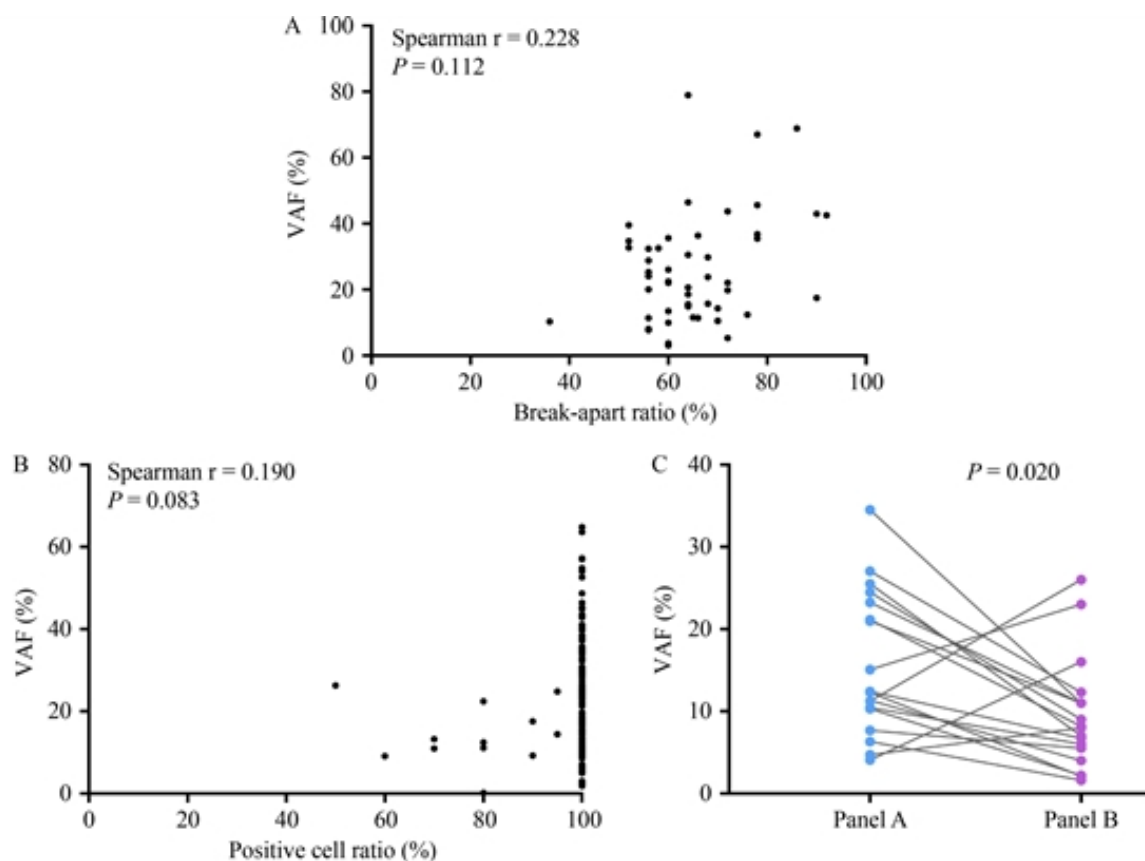


图3 ALK-VAF与荧光原位杂交技术裂解率、免疫组织化学技术阳性染色细胞率和同一样本中其他下一代测序平台测定的变异等位基因频率之间的相关性分析。

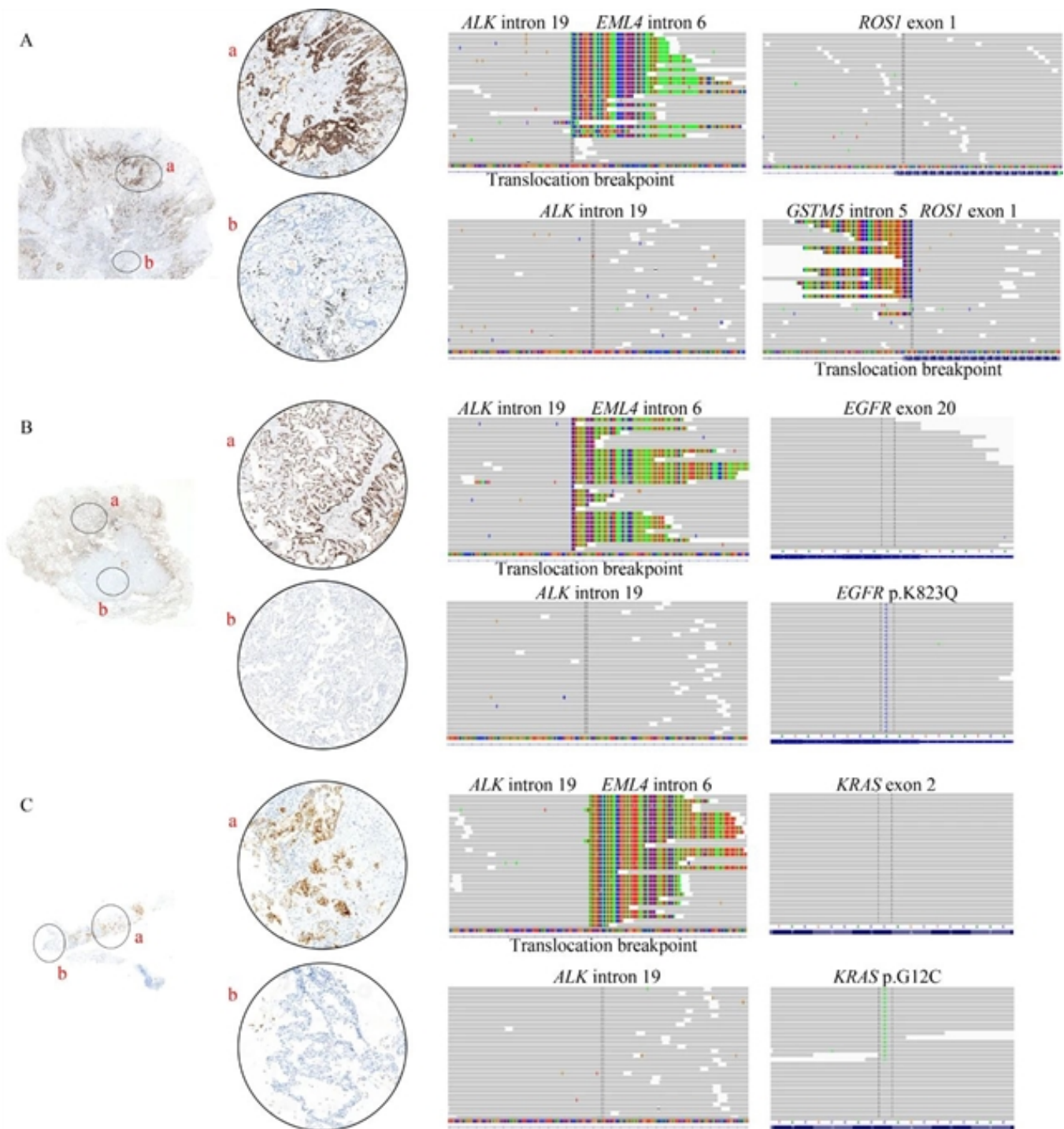


图4 免疫组织化学技术和下一代测序鉴定的三名同时患有ALK融合和（A）ROS1融合、（B）EGFR突变、（C）KRAS突变的患者的遗传特征。

总体而言，作者团队的研究表明，ALK-VAF在非小细胞肺癌的肿瘤内异质性评估和ALK-TKI疗效预测中存在潜在的不可靠性，这可能是由于基于杂交捕获的下一代测序的技术局限性。ALK融合的肿瘤内异质性是免疫组织化学技术发现的罕见事件，但在ALK-IHC表达异质的情况下，可以

发现一些同时发生的可操作的改变，这表明免疫组织化学技术可能是评估肿瘤内异质性的直接可靠方法。应对ALK免疫组织化学技术异质表达样本进行额外的正交试验，如下一代测序，以验证ALK融合并分析其他同时发生的基因改变。

期刊介绍 Frontiers of Medicine 专注于发表临床医学和基础医学领域的最新研究成果，旨在通过全球医疗专业人员之间的交流促进健康和医疗保健的发展。该刊采用严格的同行评审和编辑流程，确保发表的文章的科学准确性、新颖性和重要性。

原文信息

标题

Potential unreliability of ALK variant allele frequency in the efficacy prediction of targeted therapy in NSCLC

作者

Wei Rao, Yutao Liu, Yan Li, Lei Guo, Tian Qiu, Lin Dong, Jianming Ying, Weihua Li

机构

1. Department of Pathology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

2. Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

通讯作者 Jianming Ying, Weihua Li

引用这篇文章

Wei Rao, Yutao Liu, Yan Li, Lei Guo, Tian Qiu, Lin Dong, Jianming Ying, Weihua Li. Potential unreliability of ALK variant allele frequency in the efficacy prediction of targeted therapy in NSCLC. *Front. Med.* 2023;17(3): 493 – 502 <https://doi.org/10.1007/s11684-022-0946-x>

<https://journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-022-0946-x>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11684-022-0946-x>

感谢作者对Frontiers of Medicine的信任和支持。



《前沿》系列英文学术期刊

由教育部主管、高等教育出版社主办的《前沿》（Frontiers）系列英文学术期刊，于2006年正式创刊，以网络版和印刷版向全球发行。系列期刊包括基础科学、生命科学、工程技术和人文社会科学四个主题，是我国覆盖学科最广泛的英文学术期刊群，其中12种被SCI收录，其他也被A&HCI、Ei、MEDLINE或相应学科国际权威检索系统收录，具有一定的国际学术影响力。系列期刊采用在线优先出版方式，保证文章以最快速度发表。

中国学术前沿期刊网

<http://journal.hep.com.cn>



来源：Frontiers of Medicine

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发