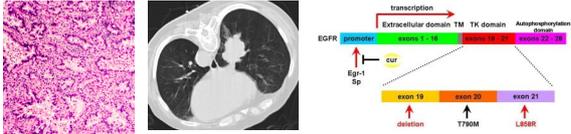


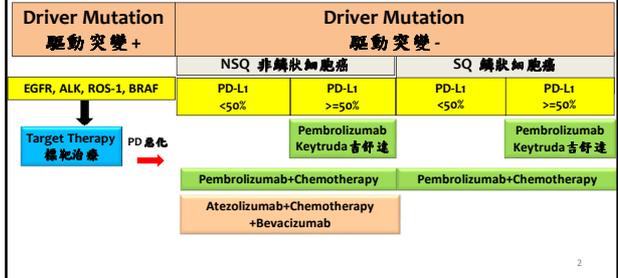
## Molecular Analysis for Non-Small-Cell Lung Cancer 非小細胞肺癌的分子生物學分析

李麗娜醫師 輔大醫院檢驗醫學科 胸腔內科



1

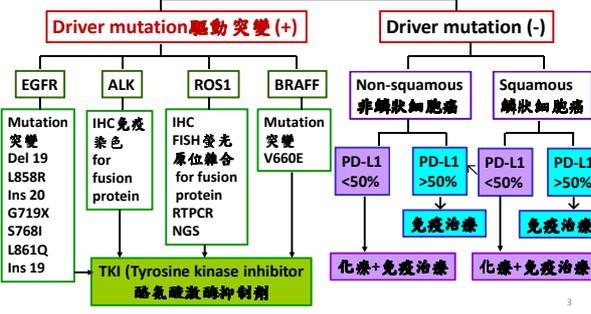
## Current Treatment Algorithm For Advanced NSCLC (晚期非小細胞肺癌治療流程)



2

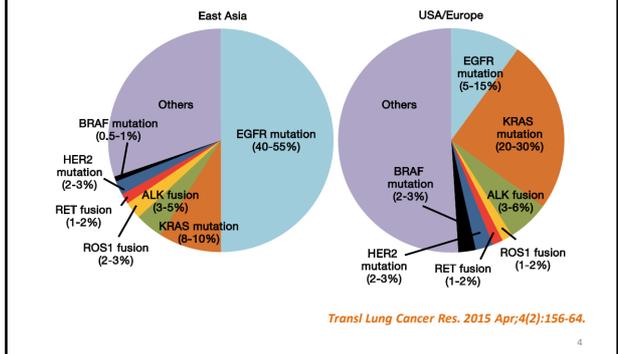
## Non-Small Cell Lung Cancer: Molecular Analysis 非小細胞肺癌分子生物學檢測

Stage IIIB & IV Non-small cell lung cancer (IIIB 與 IV 期非小細胞肺癌)



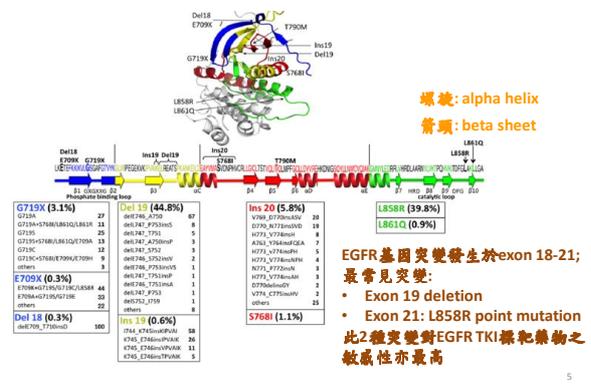
3

## Molecular Epidemiology of Lung Adenocarcinoma 肺腺癌分子流行病學



4

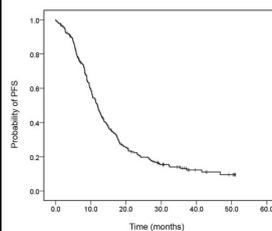
## EGFR 蛋白結構以及肺腺癌 EGFR 基因突變之種類與頻率



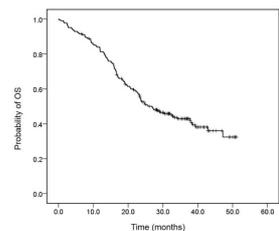
5

## OS after First-line Gefitinib Reimbursement in NTUH (since June, 2011) 健保第一線給付艾瑞莎後第4期肺癌存活期

Median PFS (中位無惡化存活期): 11.9 months

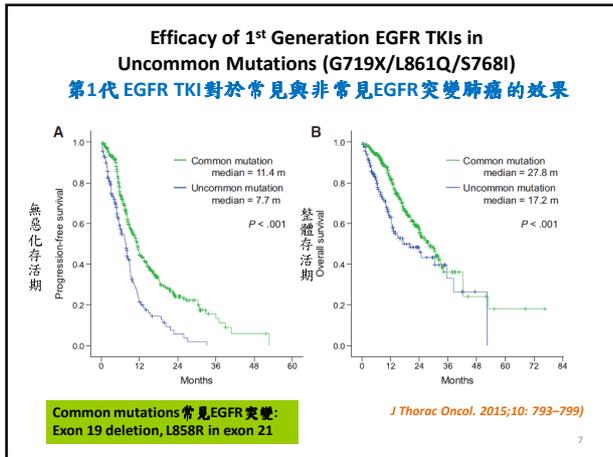


Median OS (中位整體存活期): 26.9 months

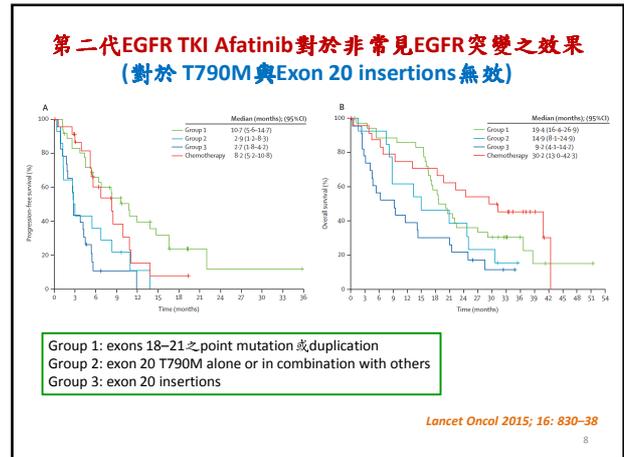


Oncologist. 2017 Sep;22(9):1075-1083.

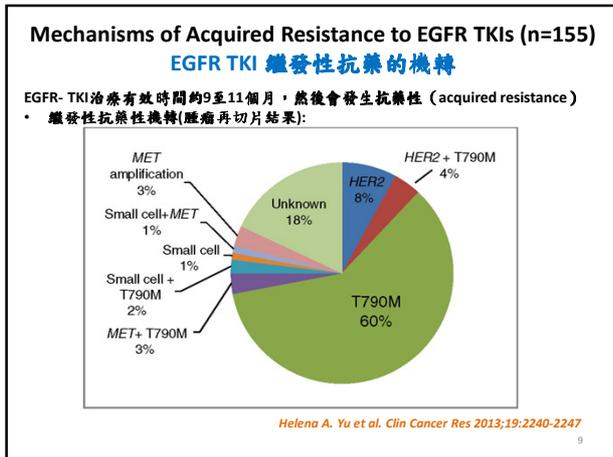
6



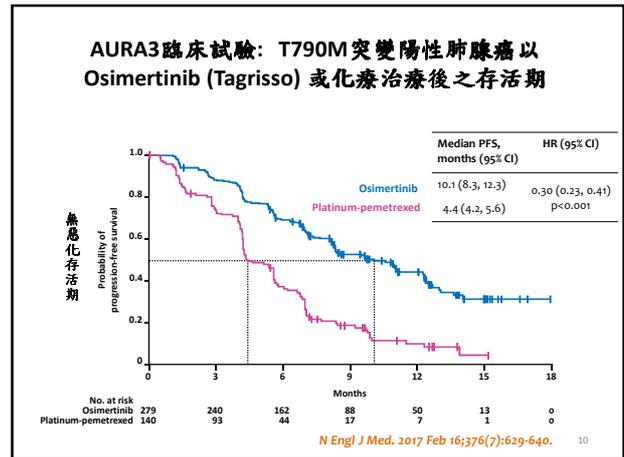
7



8



9

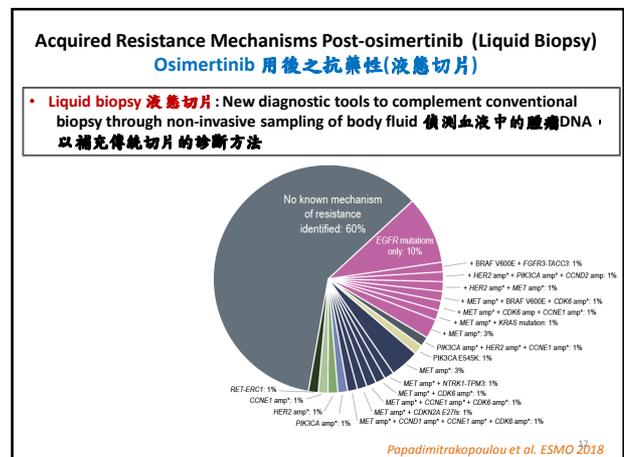


10

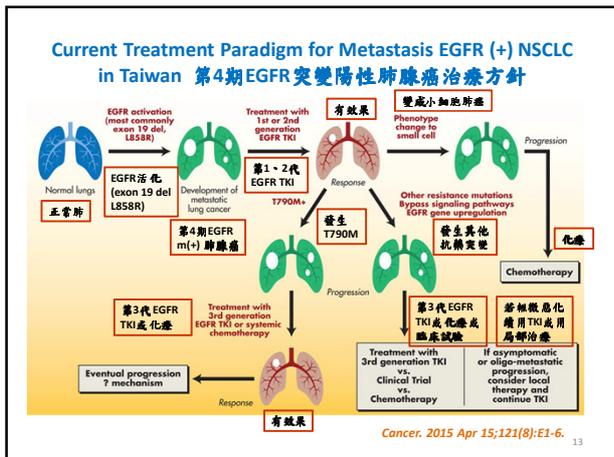
### EGFR基因的突變對TKI有不同的敏感性

Exon	Mutation	Effective tyrosine kinase inhibitor (TKI)
Exon 19	Exon 19 deletions	Gefitinib 艾瑞莎(第一代TKI) Erlotinib 得舒緩(第一代TKI) Afatinib 妥復克(第二代TKI)
Exon 20	T790M	Osimertinib 塔格瑞斯(第三代TKI)
Exon 20	Exon 20 insertions	(-)
Exon 20	C797S	? 第四代TKI
Exon 21	L858R	Gefitinib 艾瑞莎(第一代TKI) Erlotinib 得舒緩(第一代TKI) Afatinib 妥復克(第二代TKI)

11



12



13

### ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) 間變性淋巴瘤激酶基因

- 3-5%非小細胞肺癌有ALK基因重組
- 與EGFR一樣，ALK基因重組蛋白(ALK fusion protein)可活化ALK tyrosine kinase，為致癌驅動蛋白，造成癌細胞過度依賴此腫瘤蛋白。
- 使得ALK抑制劑可非常有效的抑制ALK基因重組陽性細胞的生長。
- 第一代ALK TKI crizotinib (Xalkori 克魁痛)治療ALK陽性非小細胞肺癌有顯著療效，但在一段時間的治療後會產生抗藥性。
- 新一代的ALK抑制劑ceritinib、alectinib可用於第一、第二線治療。
- ALK基因重組、融合的檢測:**
  - Fluorescence in situ hybridization (FISH) (螢光原位雜交)
  - Immunohistochemistry (IHC) (免疫組織化學染色)
  - Next-generation sequencing (NGS) (次世代定序)

14

14

### ROS1

- ROS1: a receptor tyrosine kinase encoded by gene *ROS1* in chromosome 6 (受體酪氨酸激酶，由第6條染色體上的*ROS1*基因編碼)
- ROS1* rearrangement and fusion (+) in lung adenocarcinoma and other cancers (肺腺癌及其他癌有*ROS1*基因的(重組與融合))
- These tumors are very sensitive to TKI (這類肺腺癌對TKI Crizotinib非常敏感)
- Testing for *ROS1* rearrangement and fusion (*ROS1*基因重組、融合的檢測):**
  - Fluorescence in situ hybridization (FISH)
  - Immunohistochemistry (IHC)
  - RT-PCR
  - Next-generation sequencing (NGS)

15

15

### BRAF

- BRAF基因產生的B-Raf蛋白質是一種kinase，是RAS-RAF-MEK-ERK axis之一部分，參與細胞分裂、分化、荷爾蒙分泌
- BRAF基因突變可能引起大腸癌、黑色素瘤、甲狀腺癌、非小細胞肺癌
- 亞洲人肺腺癌的0.5-1%有BRAF基因突變
- 50%的BRAF基因突變是V600E (第600個胺基酸由valine突變為glutamic acid)
- V600E M(+)的非小細胞肺癌對BRAF TKI有敏感性(Dabrafenib+trametinib)
- BRAF V600E突變的檢測: NGS oncology panel test (同時偵測 EGFR、ROS1、BRAF 突變)**

16

16

### Liquid Biopsy液態切片: Technology

- Isolation of ctDNA (circulating tumor DNA) from plasma and whole blood 由血漿或全血中分離出循環腫瘤DNA**
  - Magnetic separation、fluorescent probes、filtration、dielectrophoresis
- Analysis of ctDNA 循環腫瘤DNA分析法**
  - PCR
  - Gene sequencing
  - Whole genome sequencing

17

17

### CAP/IASLC/AMP非小細胞肺癌EGFR基因檢測指引

目的	選擇對非小細胞肺癌最有利的TKI或其他治療
病人	IIIB 與IV期 非小細胞肺癌
檢體	1. 原發或轉移性病灶 2. 福馬林包埋或新鮮檢體 3. 細胞學檢體 (cell block 或 smear) 4. Plasma
TAT	1. 病理診斷完成後24小時內送達內部分子實驗室 2. 或3天內送達外部分子實驗室 3. 分子檢測結果於10天內讓客戶知道
方法	1. 須能在含有20%以上癌細胞之檢體中檢測出突變。 2. 須能偵測所有在≥1%肺腺癌中出現過的EGFR突變。 3. 不宜使用免疫化學染色(IHC)
常用方法	1. PCR: 偵測特定突變 2. NGS: 次世代定序, 偵測所有突變, TAT長, 昂貴

18

18

非小細胞肺癌的免疫治療：  
Immune Checkpoint Inhibitors 免疫檢查點抑制劑

- **免疫檢查點**：免疫系統的關鍵蛋白，當被刺激時，可抑制免疫系統。
- 有些癌細胞可以藉著刺激免疫檢查點，達到抑制免疫系統、躲過免疫攻擊的目的。
- **免疫檢查點抑制劑**：抑制檢查點，恢復免疫系統功能，讓T細胞攻擊癌細胞。
- PD-1/PD-L1 (Programmed cell-death protein 1 / ligand) 途徑可抑制T細胞活化
- **PD-1/PD-L1的單株抗體(Pembrolizumab, Keytruda)**可抑制PD-1/PD-L1途徑，對於PD-L1表現陽性的黑色素瘤、膀胱癌、非小細胞肺癌有免疫治療效果。
- 非小細胞肺癌免疫治療法有關之檢測：PD-L1 的 IHC (免疫組織化學染色)

19