

肺癌常用标志物检测及临床应用 专家共识(2026 版)

中华医学会检验医学分会

通信作者:王佳谊,上海市胸科医院检验科,上海 200030, Email: Jiayi.wang@sjtu.edu.cn; 杜鲁涛,山东大学齐鲁医院检验医学中心,济南 250012, Email: lutaodu@sdu.edu.cn; 王传新,山东大学齐鲁第二医院检验医学中心,济南 250012, Email: wcx6601@126.com

【摘要】 肺癌在全球范围内的发病率和死亡率均居首位,是重大的公共卫生问题。随着检测技术的不断进步与精准治疗的兴起,肺癌相关生物标志物检测在辅助诊断、治疗方案制定、疗效监测及预后评估中展现出重要价值。为进一步规范常用标志物在肺癌不同诊疗阶段的合理应用,中华医学会检验医学分会组织检验与临床专家重点梳理了常用血清标志物、DNA 甲基化、驱动基因、程序性死亡配体 1、肿瘤突变负荷、循环肿瘤 DNA、循环肿瘤细胞等指标在肺癌诊疗中的临床应用及实验室检测要点,结合国内外指南共识的推荐意见及我国临床实践现状进行了深入讨论并提出规范化建议,旨在指导实验室人员日常检测工作,并为临床医师提供有价值的诊疗依据,进一步提高我国肺癌的诊治水平,改善患者预后。

【关键词】 肺癌; 标志物; 诊断; 治疗; 专家共识

基金项目:国家重点研发计划(2022YFF1202005)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN1820)

Expert consensus on detection and clinical application of common biomarkers for lung cancer (2026 edition)

Chinese Society of Laboratory Medicine

Corresponding author: Wang Jiayi, Department of Laboratory Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030, China, Email: Jiayi.wang@sjtu.edu.cn; Du Luta, Center for Laboratory Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China, Email: lutaodu@sdu.edu.cn; Wang Chuanxin, Center for Laboratory Medicine, Qilu Second Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China, Email: wcx6601@126.com

【Abstract】 Lung cancer ranks first in both incidence and mortality rates globally, posing major public health issues. With the ongoing advances in diagnostic technologies and the rise of precision medicine, lung cancer related biomarkers have demonstrated their significant value in the auxiliary diagnosis, treatment selection, therapeutic monitoring and prognostic assessment. To standardize the clinical application of biomarkers in different diagnosis and treatment stages of lung cancer, the Chinese Society of Laboratory Medicine has convened laboratory and clinical experts to develop the Expert Consensus to organize the key points of the clinical application and laboratory detection of biomarkers including common serum markers, DNA methylation, cancer driver genes, programmed death ligand 1, tumor mutational burden, circulating tumor DNA and circulating tumor cells; furthermore, standardized suggestions were put forward based on the recommendations of

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20251204-00710

收稿日期 2025-12-04 本文编辑 唐栋

引用本文:中华医学会检验医学分会. 肺癌常用标志物检测及临床应用专家共识(2026 版)[J]. 中华检验医学杂志, 2026, 49(5): 530-545. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20251204-00710.



domestic and foreign guidelines and consensus, integrating the current clinical practices in China. The purpose of this consensus is to guide laboratory staff in routine testing practices and provide valuable evidence for clinicians, thus improving the diagnosis and treatment of lung cancer and ultimately enhancing patient prognosis in China.

【Key words】 Lung cancer; Biomarkers; Diagnosis; Therapy; Expert consensus

Fund program: National Key R&D Program of China (2022YFF1202005)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN1820)

原发性支气管肺癌简称肺癌,是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。国家癌症中心最新发布的全国癌症报告中指出,2022 年我国肺癌新发病例和死亡病例分别为 106.06 万和 73.33 万,占全部恶性肿瘤的 22.0% 和 28.5%,其发病率和死亡率均居我国恶性肿瘤的首位^[2]。按组织类型的不同,肺癌可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。其中,NSCLC 占肺癌的 85%~90%,主要包括腺癌、鳞癌和大细胞癌 3 种病理类型;SCLC 占有所有新发肺癌患者的 13%~15%^[3]。大量临床实践表明,肺癌诊断的及时性与准确性对于提高患者生存质量,减轻个人及社会的医疗负担极为关键。与此同时,以靶向治疗和免疫治疗为代表的精准治疗,通过为患者提供个体化的治疗方案,正逐渐改变以手术和放化疗为主的肺癌传统治疗模式。因此,有效筛选潜在获益人群并准确评估其治疗效果尤为重要。基于上述背景,生物标志物检测凭借其无创便捷的特点,在肺癌的辅助诊断、治疗方案制定、疗效监测及预后评估等关键环节中展现出重要价值。

《2025CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南》《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2025)》等多个权威指南阐明了生物标志物在肺癌诊疗周期中应用的基本原则,但目前仍缺乏指导不同类型生物标志物在肺癌不同诊疗阶段如何应用的系统性文件。鉴于此,为进一步规范肺癌常用标志物的临床应用,提高我国肺癌的诊疗水平,由中华医学会检验医学分会牵头,组织检验与临床专家展开讨论,结合国内外指南共识的推荐意见、高质量循证医学证据以及我国临床实践现状,共同起草了《肺癌常用标志物检测及临床应用专家共识(2026 版)》。重点梳理肺癌不同诊疗阶段中常用标志物的临床应用及实验室检测要点,希望能够指导实验室人员日常检测工作,并为临床医师提供更具价值的诊疗依据。

一、共识制订方法学

本共识由中华医学会检验医学分会发起,启动时间为 2025 年 1 月,撰写时间 6 个月,审稿时间为 2025 年 7 月,定稿时间为 2025 年 11 月。

1. 共识目标人群:本共识适用于肺癌高危或已诊断为肺癌的≥18 周岁人群。

2. 共识使用者:各级医疗单位检验科、呼吸内科、胸外科、肿瘤内科等实验技术人员及临床医生。

3. 临床问题的确定:专家组通过文献回顾并结合临床实践,围绕肺癌常用标志物的临床意义、检测方法及样本类型,提出本共识拟解决的 16 个临床问题。

4. 文献检索:以“肺癌/lung cancer”“标志物/biomarker”“DNA 甲基化/DNA methylation”“驱动基因/cancer driver gene”“程序性死亡配体 1/programmed death ligand 1”“肿瘤突变负荷/tumor mutational burden”“循环肿瘤 DNA/circulating tumor DNA”“循环肿瘤细胞/circulating tumor cells”等为关键词,在 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方和维普等数据库进行检索,检索时限覆盖各数据库收录起始时间至 2025 年 5 月 31 日。纳入肺癌相关指南共识、系统性综述、荟萃分析、随机对照试验、队列研究以及病例对照研究等文献。

5. 共识编写组及其职责:本共识编写组由检验科、呼吸科等学科专家组成,设专家组、方法学专家、执笔组、外审人员。组长由山东大学齐鲁第二医院检验医学中心王传新教授担任,负责组建编写组、确定主题、制订编写日程、统筹共识研讨会、批准推荐意见和共识的发表等。方法学专家负责质量控制及指导方法学相关内容。专家组负责结合临床经验完成德尔菲法专家调查问卷,对共识内容提出修改建议,最终形成终稿。执笔组负责共识的注册、制定德尔菲法专家调查问卷,临床问题提出与撰写,并根据专家反馈进行多轮修改。外审人员负责对共识的科学性及合理性审查。

6. 推荐意见形成过程:专家组通过对国内外指



南共识及循证医学证据进行综合分析,并结合我国临床实践经验,初步拟定推荐意见。循证医学证据参考国内外同类指南共识的证据等级。A级:随机对照研究、荟萃分析、行业及以上标准及广泛认可的技术规范;B级:队列研究、病例对照研究、行业实践和技术规范;C级:回顾性研究、病例报道、临床经验、专家意见或评论。推荐意见经专家投票(投票选项为同意、不确定和不同意),投票同意率超过90%为强推荐,70%~90%为推荐,否则为未达成共识。

二、生物标志物在肺癌辅助诊断中的临床应用

(一)常用血清标志物

血清标志物检测具有简便易行、安全无创等优势,可有效弥补影像及病理检查的不足,已成为肺癌诊断的重要手段之一。目前临床常用肺癌血清标志物包括胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、细胞角蛋白片段19(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。上述血清标志物检测有助于肺癌辅助诊断及早期鉴别诊断,并预测肺癌的组织学分型^[4,5]。

1. ProGRP:胃泌素释放肽是一种能够促进胃泌素分泌的胃肠激素,其半衰期较短,稳定性差,常难以检测。ProGRP作为胃泌素释放肽相对稳定的前体物质,广泛分布于胃肠道、肺和神经细胞。作为SCLC重要的血清诊断标志物,ProGRP对SCLC诊断的特异度优于其他指标,且与SCLC分期呈正相关,有助于鉴别SCLC和良性肺部疾病^[4]。此外,ProGRP升高还可见于甲状腺髓样癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌,但通常为轻度升高(<100 pg/ml),浓度低于SCLC。泌尿系统和呼吸系统的部分良性疾病也可导致ProGRP升高,肾功能不全作为导致ProGRP假阳性的主要原因,应注意排除。

2. NSE:NSE是参与糖酵解途径的一种酸性蛋白酶,可催化 α -磷酸甘油裂解生成磷酸烯醇式丙酮酸。NSE在脑组织中活性最高,非神经组织及血清中活性较低。肿瘤发生发展时组织的糖酵解作用增强,细胞增殖周期加快,导致释放入血的NSE增多。NSE诊断SCLC的阳性率可达65%~100%^[6],SCLC患者的NSE水平明显高于肺腺癌、肺鳞癌与大细胞肺癌。当组织学结果无法确诊时,NSE可辅

助诊断SCLC^[4]。与此同时,神经内分泌肿瘤(如神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、甲状腺髓样癌、黑色素瘤等)、脑梗死及脑膜炎等神经系统疾病也会出现NSE升高^[7]。检测过程中需注意,溶血是导致NSE假阳性的重要因素,应注意规范采血,采血后1 h内分离血清进行检测^[4]。

3. CYFRA21-1:细胞角蛋白19是角蛋白家族中相对分子质量最小的成员,主要分布于层状或鳞状上皮细胞表面。当细胞恶性转化时,激活的蛋白酶可加速细胞降解,导致细胞角蛋白片段释放入血,其可溶性片段可与两株单克隆抗体(BM19.21和KS19.1)特异性结合,故称为CYFRA21-1^[7]。肺癌患者的CYFRA21-1水平明显升高,诊断肺鳞癌、肺腺癌和大细胞癌的阳性率分别为67%、46%和67%^[6],对SCLC的敏感度最低。值得注意的是,大多数上皮和间质肿瘤均可导致CYFRA21-1升高,同时部分良性疾病(肺炎、结核、败血症、肝硬化、肾衰竭)也会出现CYFRA21-1升高^[7]。

4. SCC:SCC是从子宫颈鳞状细胞分离的抗原TA-4的亚组分,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,广泛存在于正常组织和恶变的上皮细胞中。SCC能够抑制鳞状上皮细胞凋亡、促进肿瘤细胞生长,可用于诊断所有鳞状上皮细胞起源的肿瘤。SCC在肺癌诊断中最重要的应用是辅助组织学分型,其在肺鳞癌中阳性率约60%,而在其他类型肺癌中阳性率低于30%^[7]。慢性肾病可导致SCC检测假阳性,随着慢性肾病分期的增加,SCC水平和阳性率升高^[8]。其他良性疾病如皮肤病(如湿疹、银屑病)、感染性疾病、肝炎和肝硬化等也可出现SCC升高。此外,术前麻醉以及标本被呼吸道分泌物、唾液、汗液等污染也会导致SCC检测结果升高。

5. CEA:CEA是一种多糖蛋白复合物,主要存在于胚胎期胎儿的胃肠道、胰腺和肝脏组织中。出生后其表达水平降低,主要由结肠黏膜细胞分泌到粪便中,仅少量经重吸收进入血液。肺癌患者CEA水平升高,以肺腺癌和非神经内分泌大细胞癌最为明显^[4]。机体对CEA的清除主要通过肝脏Kupffer细胞及肝细胞,故胆汁淤积及肝细胞损伤会导致CEA假阳性。肺炎、肺结核、肝硬化、胃肠道疾病、卵巢囊肿、甲状腺功能亢进等良性疾病也会导致CEA升高。此外,长期吸烟人群的CEA水平可能略高于健康人群^[7]。

6. 总结:在肺癌诊断中,单项血清标志物用于



肺癌诊断的敏感度和特异度均存在一定局限。《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2025版)》指出,单一血清标志物无法有效鉴别 SCLC 和 NSCLC。其中,ProGRP 与 NSE 是诊断 SCLC 的首选指标,而 CYFRA21-1、SCC 和 CEA 有助于 NSCLC 的诊断。ProGRP、NSE、CYFRA21-1、SCC 和 CEA 联合检测,可提高肺癌鉴别准确率。因此,多项标志物联合检测可提高肺癌的诊断效能,尤其是与其他肺部疾病进行鉴别诊断时更具临床价值^[4,7,9]。此外,血清标志物的参考区间可因检测方法、仪器及试剂的不同产生差异,因此,建议各实验室根据试剂说明书和临床实践建立本单位的参考区间。

共识 1 单项血清标志物的敏感度和特异度有限,多指标联合检测可提高肺癌的诊断效能。ProGRP 与 NSE 可用于 SCLC 的辅助诊断, CYFRA21-1、SCC 及 CEA 可用于 NSCLC 的辅助诊断(A 级,强推荐)。

(二)DNA 甲基化标志物

DNA 甲基化是一种重要的表观遗传修饰,最常见的发生机制是通过 DNA 甲基转移酶将甲基基团($-\text{CH}_3$)添加到 DNA CpG 序列中胞嘧啶的 5' 碳原子上,形成 5-甲基胞嘧啶。DNA 甲基化能够在不改变 DNA 序列的情况下调节基因表达进而影响细胞功能,在维持基因组完整性和胚胎发育等过程中起到重要的调控作用^[10-11]。DNA 高甲基化可使基因转录沉默,低甲基化则可增强基因表达。在肿瘤发生发展过程中,包括癌前病变阶段,DNA 甲基化异常模式(抑癌基因的高甲基化与癌基因的低甲基化)增强^[12-13],故检测甲基化标志物能够辅助肺癌的早期诊断。

1. 临床意义:肺部良恶性结节的鉴别对于肺癌的诊断十分关键。一项荟萃分析发现,DNA 甲基化标志物对于早期和晚期 NSCLC 的诊断特异度分别达到 85% 和 87%,其高特异度可以对低剂量计算机断层扫描(low-dose computed tomography, LDCT)的高假阳性率进行有效补充,从而降低良性结节患者的筛查负担^[14]。国外学者以肺部结节性质不明的患者为研究对象,利用数字 PCR 检测后发现,甲基化标志物诊断 NSCLC 的敏感度可达 90%,特异度为 82%,证实 DNA 甲基化检测在肺结节良恶性鉴别中具有重要价值^[15]。一项研究通过实时荧光定量 PCR 检测血液样本中的 DNA 甲基化标志物组合(SHOX2、RASSF1A、PTGER4),发现该组合对肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌和其他类型肺癌的诊

断敏感度分别为 89.0%、87.5%、85.7% 和 77.8%,对 I 期和 II 期肺癌的敏感度可达 82.5% 和 90.5%,证实 DNA 甲基化有助于肺癌的早期诊断^[16]。同时,国内学者开发出一种基于甲基化靶向测序技术的肺结节诊断工具,并通过多中心前瞻性研究验证,结果表明该模型对肺结节良恶性预测的特异度达到 80.8%,能够有效减少对良性结节患者不必要的干预^[17]。此外,国内研究团队基于 DNA 甲基化与影像学检测结果,开发出多模态肺结节良恶性鉴别模型,该模型对早期肺癌(0~I 期)的敏感度为 98%,对于 5~10 mm 性质不明的肺结节,其敏感度高达 99%,可使肺部良性结节和性质不明结节的患者侵入性手术率分别降低 89% 和 85%,显示出该模型在肺结节患者的临床管理中的巨大潜力^[18]。目前,国内已有多个 DNA 甲基化检测试剂获得国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)的批准可用于肺癌的辅助诊断,检测靶点包括 SHOX2、RASSF1A、PTGER4、HOXB4 及 SRCIN1。

共识 2 DNA 甲基化标志物检测有助于肺癌的辅助诊断,性质不明的肺结节患者可行 DNA 甲基化检测以辅助明确结节性质(B 级,推荐)。

2. 检测方法:进行 DNA 甲基化下游分析前需进行 DNA 提取、纯化与转化,转化常采用重亚硫酸盐处理技术。DNA 转化完成后可采用实时荧光定量 PCR、数字 PCR、下一代测序(next generation sequencing, NGS)及核酸质谱等技术进行分析。目前 NMPA 批准用于肺癌辅助诊断的 DNA 甲基化检测试剂均基于实时荧光定量 PCR 技术,但其受荧光通道数量的限制,单次可检测的甲基化位点有限。数字 PCR 抗干扰能力更强,敏感度更高,主要用于低丰度的甲基化检测。NGS 检测通量高,可进行全基因组检测,但技术复杂、且需要结合实际条件设计 panel。核酸质谱则通过结合 PCR 与基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)技术进行甲基化检测,其检测时间、通量及成本均介于实时荧光 PCR 和 NGS 之间^[19]。

3. 样本类型:肺癌患者 DNA 甲基化检测的样本类型主要包括肺泡灌洗液、血液及痰液。若肺泡灌洗液中血液成分含量较高,则需对其行抗凝处理,可采用高速离心或超滤技术富集分离细胞或游离 DNA(cell-free DNA, cfDNA)。为避免溶血,血液



样本在分离待测组分前不可进行冷冻保存,无法立即检测的血液样本应根据采血管的特性,选择不同的保存方式。痰液样本采集后,如不能立即提取DNA,需振荡混匀后低温保存,避免反复冻融。

共识 3 可采用肺泡灌洗液、血液及痰液样本进行肺癌DNA甲基化标志物检测,推荐采用实时荧光PCR技术(A级,强推荐)。

三、生物标志物在肺癌治疗方案制定中的临床应用

(一)驱动基因

近年来,针对驱动基因变异的靶向药物可改善晚期NSCLC患者的预后及生存质量,现已成为肺癌治疗的关键手段。一项回顾性全国多中心研究显示,晚期NSCLC患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、Kirsten鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、c-ros原癌基因1(c-ros oncogene 1, ROS1)、间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal epithelial transition, MET)、鼠肉瘤病毒癌基因同源物B(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)和转染重排基因(rearranged during transfection, RET)基因的阳性率分别为44.9%、9.0%、6.7%、2.2%、2.0%、1.8%、1.3%和1.2%。晚期肺腺癌患者中74.3%的男性和90.8%的女性患者至少存在上述8种肺癌驱动基因变异中的一种^[20]。较为罕见的神经营养性酪氨酸受体激酶(neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK)和神经调节蛋白1(neuregulin 1, NRG1)变异也与肺癌靶向治疗相关^[21-22],2025年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南首次将NRG1新增为推荐检测靶点^[23]。除部分驱动基因变异(NRG1和MET扩增/过表达)国内暂无肺癌靶向药物获批外,针对上述阳性率较高的基因变异,皆已有相应靶向药物上市。

共识 4 NSCLC靶向治疗前推荐开展的必检基因包括EGFR、KRAS、ALK、HER2、ROS1、MET第14号外显子跳跃突变、BRAF、RET和NTRK;推荐扩展检测的基因包括MET扩增或过表达、NRG1等(A级,强推荐)。

1. 临床意义:驱动基因检测能够从晚期NSCLC患者中筛选出靶向治疗的获益人群。除肺腺癌外,

驱动基因变异也存在于其他NSCLC,进行靶向治疗相关基因检测,能够使患者获得更多治疗选择。对于部分可手术治疗的肺腺癌患者,术前新辅助靶向治疗能够缩小原有病灶,从而提高根治性切除率,降低复发风险。目前,采用EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)进行肺腺癌新辅助治疗的临床试验结果最为明确,部分阳性病例接受新辅助靶向治疗后达到了完全病理缓解或主要病理缓解。此外,早期NSCLC患者术后仍存在复发转移风险,基因检测可指导复发后肺癌治疗方案的制定。EGFR突变阳性的NSCLC患者术后可从TKI辅助治疗中获益,EGFR-TKI用于EGFR突变NSCLC患者(I B~III)术后辅助治疗的策略已纳入中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)及NCCN等诊疗指南^[23-24]。

共识 5 推荐晚期NSCLC患者行靶向治疗相关基因检测,推荐拟行术前新辅助靶向治疗的肺腺癌患者及NSCLC术后患者(I B~III)检测EGFR基因,以制定靶向治疗方案,改善患者预后(A级,强推荐)。

2. 检测方法:基因检测的常用方法包括实时荧光定量PCR、数字PCR、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)、Sanger测序及NGS。随着诊疗技术的进步,核酸质谱与单分子测序也开始应用于变异基因检测。不同检测方法各有优缺点,推荐根据所检基因的变异类型和数量、样本类型与质量,以及实验室条件等因素选择合适的检测方法。各检测方法的特点详见表1。

共识 6 当同时检测多个基因时,推荐行实时荧光定量PCR、NGS或核酸质谱检测;组织样本充足时推荐行NGS检测;无法进行NGS检测或检测时效性有要求时,推荐采用实时荧光定量PCR进行检测(A级,强推荐)。

3. 样本类型:基因检测常用的样本类型包括组织、细胞学及血液等体液样本。检测组织样本时,可使用新鲜组织或将其制备为福尔马林固定石蜡包埋(formalin fixed paraffin embedded, FFPE)样本后进行检测。NCCN等国际指南均推荐肿瘤组织为肺癌分子检测的首选样本类型^[23,25]。细胞学样本来源包括胸腔积液和肺泡灌洗液等,需进行肿瘤细胞比例评估,满足要求后方可检测,通常要求肿瘤细胞比例 $\geq 20\%$ ^[26-27]。受限于组织样本获取困难、不利于连续监测及异质性强等局限,基于血液等体



表1 驱动基因变异常用检测方法的特点与适用性

检测方法	样本类型	基因变异类型	检测通量	优势	局限性
实时荧光定量PCR	组织、细胞学样本、体液样本	基因突变、融合等	数个至数十个靶标	操作简便,检测周期短,敏感度和特异度高	仅能检测已知变异类型
数字PCR	组织、细胞学样本、体液样本	基因突变、融合等	数个至数十个靶标	敏感度高,绝对定量,稳定性高,可用于复杂背景下的罕见变异	成本高,自动化程度有待提升
FISH	组织、细胞学样本、体液样本	基因融合、拷贝数变异等	单个靶标	融合检测的“金标准”,结果判读直观,对样本质量要求较低	对判读医师要求高、对于临界及不典型信号等的判定需格外谨慎
IHC	组织、细胞学样本	基因变异相关蛋白表达	单个靶标	快速经济,简便易行	判读标准需进一步统一,易出现假阴性和假阳性
核酸质谱	组织、细胞学样本、体液样本	基因突变、融合、拷贝数变异等	数个至数十个靶标	准确度与敏感度高,质谱谱图检测峰显示清晰,易于判别	仅能检测已知变异类型,广泛应用仍需临床验证
Sanger测序	组织、细胞学样本、体液样本	基因突变	数个至数十个靶标	突变检测的“金标准”,可检测已知与未知突变	检测通量与敏感度较低
NGS	组织、细胞学样本、体液样本	基因突变、融合、拷贝数变异等	数个至数百个靶标,无明确上限	通量高,敏感度和特异度高,可检测多种变异类型	费用较高,读长较短,报告解读要求高,检测准确性可能受测序深度等因素影响
单分子测序	组织、细胞学样本、体液样本	基因突变、融合、拷贝数变异等	数个至数百个靶标,无明确上限	可实现单分子实时测序,测序与数据处理速度较快,超长读长,可避免PCR扩增引入的偏差和错误	插入和缺失检测准确度需进一步提升,检测流程有待进一步规范

注:PCR为聚合酶链式反应;FISH为荧光原位杂交;IHC为免疫组织化学;NGS为下一代测序

液样本进行生物标志物分析的液体活检技术成为有效的补充检测方式。虽然国内外指南暂不推荐将血液循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)用作常规检测^[23-24],但有研究证实ctDNA与组织检测结果一致性可达95%^[28]。因此,当组织或细胞学样本无法获取时,可使用血液等体液样本进行检测。

共识7 推荐使用肿瘤组织进行基因检测;采用细胞学样本进行基因检测前需进行肿瘤细胞比例评估,当组织或细胞学样本无法获取时,可使用血液等体液样本进行检测(A级,强推荐)。

(二)检测靶点

1. EGFR:EGFR是一种受体酪氨酸激酶,属于ErbB家族成员。EGFR异常激活时,通过结合EGF、TGF-α等配体激活RAS-RAF-MAPK、PI3K-AKT等下游信号通路,从而调节细胞周期,抑制肿瘤细胞凋亡^[29]。我国肺癌患者EGFR突变率约为50%^[30],EGFR变异类型包括突变(点突变、插入和缺失突变)及扩增,临床上主要依据EGFR突变信息制订治疗方案。常见的EGFR突变包括外

显子19缺失与外显子21点突变,其次为外显子20插入突变^[30]。患者在EGFR-TKI治疗的过程中易出现获得性耐药突变,包括第一、二代TKI的耐药突变T790M和第三代TKI的耐药突变C797S等^[31]。EGFR检测有助于分析耐药机制,制定及调整靶向治疗方案,临床常采用实时荧光定量PCR及NGS进行检测。

2. KRAS:KRAS属于RAS基因家族,编码小GTP酶蛋白,该蛋白能够根据不同的细胞内、外刺激而在活性鸟苷三磷酸结合状态和非活性鸟苷二磷酸结合状态间切换。活性鸟苷三磷酸结合KRAS后可激活PI3K/AKT/mTOR、RAF/MEK/ERK等下游信号通路^[32],导致细胞恶性转化。我国NSCLC中KRAS突变发生率约为10%,多见于吸烟患者,以KRAS G12C突变最为常见(约39%),其次为KRAS G12V(约20%)、G12D(约18%)突变^[33]。KRAS突变的检测方法包括实时荧光定量PCR、Sanger测序和NGS,Sanger测序的通量与敏感度相对较低,故推荐采用实时荧光定量PCR及NGS进行检测。

3. ALK: ALK 属于胰岛素受体超家族, 其变异类型包括融合、点突变和扩增。ALK 融合蛋白通过二聚化使其激酶结构域持续性磷酸化, 而点突变和扩增导致 ALK 信号组成性激活, 进而活化下游 MAPK、PI3K-AKT 和 JAK-STAT 通路, 促进肿瘤细胞的增殖及代谢^[34]。ALK 融合阳性在 NSCLC 中的发生率为 3%~7%, 以 EML4-ALK 融合最为常见, 目前已发现 20 余种 EML4-ALK 融合亚型^[35]。ALK 激酶区的获得性突变是导致 ALK 抑制剂耐药的主要机制之一, 以 L1196M 最为显著。NCCN 指南推荐采用 IHC 进行 ALK 融合的筛查, 无需 FISH 复核, 但 IHC 的二元结果判读标准仅适用于肺腺癌, 当其他类型肺癌检测阳性时, 需采用其他方法进行验证; FISH 作为 ALK 融合检测的“金标准”, 可在 DNA 水平上检测 ALK 融合, 但需谨慎判读临界信号与不典型信号; 实时荧光定量 PCR 及 NGS 的敏感度和特异度较高, 但实时荧光定量 PCR 仅能检测已知位点, NGS 可能出现假阴性结果, 需根据实际情况选择适宜的检测方法。

4. ROS1: ROS1 作为一种单体型受体酪氨酸激酶, 异常活化后可使其激酶区自磷酸化, 进而激活下游 RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK)、PI3K-AKT-mTOR 和 JAK-STAT3 等信号通路, 导致肿瘤发生^[36]。ROS1 的主要变异类型为基因融合, 常见的融合伴侣包括 CD74、EZR、SDC4 和 SLC34A2, 而 ROS1 继发突变是导致 ROS1-TKI 耐药的主要机制。据统计, 1%~2% 的 NSCLC 患者出现 ROS1 融合^[37], 且更易发生于年轻女性及不吸烟的肺腺癌患者。检测 ROS1 融合的方法包括 IHC、FISH、实时荧光定量 PCR、NGS, 其中 IHC 特异度较低, 仅适用于初筛; FISH 是 ROS1 融合检测的“金标准”, 但存在漏检的可能, 如 FIG-ROS1 变异; NGS 可在 DNA 或 RNA 水平检测 ROS1 融合, 基于 DNA 检测时可能会受探针设计及生信分析能力的影响而发生漏检^[38]。

5. BRAF: BRAF 是 MAPK/ERK 信号通路的关键分子, 参与调控细胞的生长、增殖和分化。BRAF 突变类型多达 40 余种, NSCLC 以 BRAF V600 突变最为常见, 其中又以 BRAF V600E 占比最高 (约 90%)^[39]。BRAF V600 突变具有高 BRAF 激酶活性, 能够不依赖上游 RAS 信号而激活下游 ERK 与 MAPK 信号通路, 从而导致肿瘤发生^[40]。针对 BRAF 突变的检测方法包括实时荧光定量 PCR、Sanger 测序、NGS 和 IHC。临床常用的检测方法为实时荧光定量 PCR、NGS、IHC 检测周期短、成本较

低, 但仅适用于 BRAF V600E 突变初筛。

6. NTRK: 原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase, TRK) 是一类神经生长因子受体, 其家族三个同源蛋白 TRKA、TRKB、TRKC, 分别由 NTRK1、NTRK2、NTRK3 基因编码。TRK 可被 NTRK 基因融合、TRK 蛋白过表达或单核苷酸改变等机制激活, 随后发生二聚化和磷酸化, 进而激活下游信号通路影响细胞的增殖、分化和凋亡^[41]。虽然 NTRK 融合在 NSCLC 中的发生率低于 0.2%, 但却是目前最明确的致癌因素^[21], 以 NTRK1-TPR 融合最为常见^[42]。NTRK 的检测方法包括 IHC、FISH、实时荧光定量 PCR 与 NGS。IHC 检测敏感度与特异度有限, 推荐用于 NTRK 融合的初筛; FISH 虽是基因融合检测的“金标准”, 但每种探针仅能检测一种 NTRK 融合; 建议采用实时荧光定量 PCR 与 NGS 检测, 但因 NTRK 基因的融合断点主要位于含大量重复的序列内含子区域内, 所以 DNA-based NGS 检测可能会出现假阴性, 特别是涉及 NTRK2 和 NTRK3 融合^[38]。

7. MET: MET 是一种酪氨酸激酶受体, 参与调控细胞的增殖和分化。MET 变异包括 MET ex14 跳跃突变、MET 扩增和 MET 蛋白过表达等^[43]。MET ex14 跳跃突变直接导致 MET 蛋白近膜结构域缺失, 影响 MET 蛋白泛素化从而激活下游致癌通路^[44]。MET ex14 跳跃突变在 NSCLC 患者中的阳性率为 3%~4%^[45], 患者易出现耐药且预后较差^[46-47]。MET 继发扩增是 EGFR/ALK/ROS1/RET-TKIs 的耐药机制之一^[33]。MET 过表达是潜在的治疗靶点, 在进行 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 中发生率高达 30%^[48]。针对不同的变异类型, 推荐采用不同的检测方法。MET ex14 跳跃突变推荐采用实时荧光定量 PCR 或 NGS 检测。FISH 为检测 MET 扩增的“金标准”, 但目前尚无统一的判读标准; 当 DNA-based NGS 检测 MET 扩增为阴性时, 可考虑采用 FISH 进行补充。利用 IHC 检测 MET 蛋白过表达时需结合染色强度及肿瘤细胞阳性比例等信息进行结果解读。

8. RET: RET 基因与胚胎发育期的肾脏、肠和神经系统的发育有关。当 RET 出现致癌变异时, 其能够在没有配体结合的情况下被过度激活, 从而活化下游信号通路导致肿瘤发生^[49]。RET 的主要变异类型为点突变和基因融合, NSCLC 中以 RET 融合变异为主。RET 融合在 NSCLC 中的阳性率为 1%~2%, 肺腺癌中更为常见, 以 KIF5B-RET 和 CCDC6-RET 融合为主^[50]。获得性 RET 融合是



EGFR/ALK-TKI 的继发耐药机制之一^[51]。可采用 IHC、FISH、实时荧光定量 PCR 和 NGS 进行 RET 融合检测。IHC 检测 RET 融合的敏感度及特异度差异较大,利用其进行初筛还需要进一步的临床验证;FISH 是检测 RET 融合的“金标准”,但当 RET 与融合伴侣位于同一条染色体的邻近位置时,可能无法检测到阳性信号,需谨慎判定检测结果;实时荧光定量 PCR 和 NGS 检测敏感度与特异度高,尤其是 RNA-based NGS 可较为全面地覆盖未知融合,更适用于融合基因检测。

9. HER2:HER2 是一种受体酪氨酸激酶,能够与 EGFR、HER3 和 HER4 分别形成异源二聚体,诱导细胞内受体酪氨酸残基磷酸化,进而激活 RAS/RAF/MAPK 和 PI3K/AKT/mTOR 等下游信号通路^[52-53]。NSCLC 中 HER2 变异主要包括突变(1%~4%)、扩增(2%~5%)和过表达(2%~30%)^[54],其中 HER2 突变具有重要的临床意义。不吸烟、女性及肺腺癌患者更易发生 HER2 突变,且容易出现脑转移,预后较差。随着 HER2 的靶向治疗药物在临床上的逐步应用,2025 年 CSCO 指南已将 HER2 突变检测的推荐等级由 II 级调整为 I 级,成为晚期 NSCLC 患者的常规检测基因^[24]。NGS 和实时荧光定量 PCR 可用于 HER2 突变检测^[23]。HER2 扩增的检测方法包括 NGS 及 FISH^[33],推荐采用 IHC 与 NGS 进行 HER2 过表达检测^[23-24]。

10. NRG1:NRG1 是表皮生长因子配体家族的重要成员,能够促进上皮细胞、神经胶质细胞和肌肉细胞的生长和发育。NRG1 基因与 HER3/Erbb3 结合后,通过持续性激活 HER3 促进 HER3 与 HER2 形成异二聚体,进而激活下游通路,导致肿瘤发生^[55]。NRG1 基因融合伴侣较多,以 CD74 最为常见^[56],NRG1 融合在 NSCLC 中阳性率为 0.19%~0.27%^[57],可采用 FISH、IHC 和 NGS 进行检测。NRG1 融合伴侣较多,内含子区较大且复杂,DNA-based NGS 检测探针较难覆盖完整的内含子,可能导致漏检;RNA-based NGS 检测通过分析 mRNA 可准确反映融合基因的存在,更适用于 NRG1 融合的检测。另外,HER3/pERBB3 免疫组化检测可作为 NRG1 阳性患者的预筛选方法^[22]。重要驱动基因的主要靶点及推荐检测方法见表 2。

(三) 程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1)

近年来,靶向治疗在一定程度上改变了肺癌的治疗格局,但仍有部分患者不可避免地出现获得性

耐药。同时,驱动基因阴性的 NSCLC 患者治疗方式有限,临床亟需其他治疗手段进行补充。免疫治疗通过重建机体的免疫应答,实现对肿瘤的控制与清除。以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI), 如程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 和/或 PD-L1 抑制剂为代表的免疫治疗,可使 NSCLC 在内的多种肿瘤患者明显获益。PD-1 作为 T 细胞表面的免疫抑制跨膜蛋白,其配体 PD-L1 在肿瘤细胞及微环境中广泛表达,PD-L1 与 PD-1 结合后可抑制 T 细胞活化,减少细胞因子生成,并介导肿瘤免疫逃逸^[58]。PD-1/PD-L1 抑制剂则通过阻断两者的结合来恢复机体对肿瘤细胞的免疫杀伤功能。

1. 临床意义:PD-L1 表达水平是筛选 PD-1/PD-L1 抑制剂潜在获益人群的重要指标。多项研究证实,PD-L1 高表达[肿瘤细胞阳性比例评分 (tumor proportion score, TPS) ≥ 50%] 患者接受免疫单药治疗后生存改善。KEYNOTE-024 研究显示,PD-L1 高表达的 NSCLC 患者接受帕博利珠单抗治疗后,5 年总生存 (overall survival, OS) 率高于化疗组,且中位 OS 延长近一倍^[59]。KEYNOTE-042 研究对比了 PD-L1 表达阳性 (TPS ≥ 1%) 的晚期或转移性 NSCLC 患者接受帕博利珠单抗和含铂双药化疗的治疗效果^[60],发现 PD-L1 TPS ≥ 50%、TPS ≥ 20% 和 TPS ≥ 1% 的患者,帕博利珠组的 5 年 OS 率分别为 21.9%、19.4% 和 16.6%,且均高于化疗组,证明 PD-L1 表达水平越高,帕博利珠单抗治疗后肺癌患者的生存获益越显著。Impower 110 研究也表明^[61],PD-L1 高表达的 NSCLC 患者一线使用阿替利珠单抗后,其 OS 相较于传统化疗组延长。由此可见,对于 PD-L1 高表达患者,免疫单药治疗可提供生存获益。对于 PD-L1 低表达 (1% ≤ TPS < 50%) 或阴性 (TPS < 1%) 的肺癌患者,免疫联合疗法有望突破单药治疗瓶颈。对于 PD-L1 低表达的转移性 NSCLC 患者,相较于安慰剂联合化疗组,帕博利珠单抗联合化疗能够延长患者的 OS 和无进展生存期 (progression free survival, PFS)^[62-63]。此外,双免疫联合化疗能够持续为转移性 NSCLC 患者带来 OS 获益。CheckMate 9LA 研究发现^[64],PD-L1 阴性患者接受纳武利尤单抗加伊匹单抗的双免疫联合化疗后的 5 年 OS 率高于单纯化疗组。故 PD-L1 低表达或阴性的肺癌患者可优先选择免疫联合化疗。

共识 8 推荐晚期或转移性 NSCLC 患者在选

表 2 重要驱动基因的主要靶点及推荐检测方法

基因	检测靶点	检测方法
EGFR	突变位点:外显子 19 缺失(19del)、外显子 21 点突变(L858R, L861Q)、外显子 18 点突变(G719X)、外显子 20 插入突变和点突变(T790M, S768I)	可采用实时荧光定量 PCR 及 NGS 进行 EGFR 突变检测
KRAS	突变位点:KRAS G12C, KRAS G12V, G12D	可采用实时荧光定量 PCR 及 NGS 进行 KRAS 突变检测
ALK	融合伴侣: EML4, TFG, KLC1, KIF5B, SOCS5, H1P1, TRP 突变位点: L1196M, L1152R, G1202R, G1269A, 1151Tins, S1206Y, C1156Y, F1174C 和 D1203N	可采用 IHC 进行 ALK 融合检测 其他检测方法包括 FISH、实时荧光定量 PCR 及 NGS
ROS1	融合伴侣: CD74, EZR, SDC4, SLC34A2, CCDC6, TPM3 和 FIG	可采用 IHC 进行 ROS1 融合的初筛,但阳性结果需经其他方法验证 其他检测方法包括 FISH、实时荧光定量 PCR 及 NGS
BRAF	突变位点: BRAF V600	可采用实时荧光定量 PCR 和 NGS 进行 BRAF 突变检测 IHC 可用于 BRAF 突变的初筛
NTRK	融合伴侣: TPR	可采用 IHC 进行 NTRK 融合的初筛 其他检测方法包括 FISH、实时荧光定量 PCR 及 NGS
MET	突变位点: MET ex14 跳跃突变	可采用实时荧光定量 PCR 及 NGS 进行 MET 第 14 号外显子跳跃突变检测 可采用 FISH 进行 MET 扩增检测 可采用 NGS 进行 MET 扩增检测 可采用 IHC 进行 MET 蛋白过表达检测
RET	融合伴侣: KIF5B, CCDC6 和 NCOA4	可采用 FISH、实时荧光定量 PCR 及 NGS 进行 RET 融合检测
HER2	突变位点: 20 号外显子	可采用实时荧光定量 PCR 及 NGS 进行 HER2 突变检测 可采用 FISH 及 NGS 检测 HER2 扩增 可采用 IHC 及 NGS 检测 HER2 过表达
NRG1	融合伴侣: CD74	可采用 IHC 进行 NRG1 融合的初筛 可采用 NGS 进行 NRG1 融合检测

注: EGFR 为表皮生长因子受体; KRAS 为 Kirsten 鼠类肉瘤病毒癌基因; ALK 为间变性淋巴瘤激酶; ROS1 为 c-ros 原癌基因 1; BRAF 为鼠肉瘤病毒基因同源物 B; NTRK 为神经营养性酪氨酸受体激酶; MET 为间质-上皮细胞转化因子; RET 为转染重排基因; HER2 为人表皮生长因子受体 2; NRG1 为神经调节蛋白 1; PCR 为聚合酶链式反应; FISH 为荧光原位杂交; IHC 为免疫组织化学; NGS 为下一代测序

择免疫单抗或联合治疗前行 PD-L1 检测(A 级, 强烈推荐)。

2. 检测方法: PD-L1 检测方法包括 IHC、酶联免疫吸附法、免疫荧光和流式细胞术等, 其中 IHC 是 PD-L1 检测的“金标准”, 具有较高的敏感度和可操作性, 但不同抗体、试剂盒及评分系统的使用, 可能导致检测结果出现差异。随着免疫和分子生物技术的进步, 电化学免疫测定法、光化学免疫测定法和核医学成像等检测技术, 凭借敏感度高、检出限低及检测范围广等优势也开始应用于 PD-L1 的定量检测^[65]。

3. 样本类型: 组织样本是检测 PD-L1 表达的标准样本类型, 细胞蜡块与配对组织样本的 PD-L1 表达一致性较高, 当组织样本难以获取时, 可使用细

胞蜡块进行检测^[66]。虽有研究表明细胞涂片与组织样本具有一致性^[67-68], 但其缺乏大量临床样本验证, 暂不推荐临床使用。除了检测表达于细胞膜表面的 PD-L1 之外, 还可基于血液样本检测肿瘤细胞释放到细胞外的游离型 PD-L1, 如可溶性 PD-L1(sPD-L1) 和外泌体型 PD-L1(exosomal PD-L1)^[69-70]。

共识 9 推荐采用免疫组化进行 PD-L1 检测, 组织样本为标准样本类型(A 级, 强烈推荐); 当组织无法获取时, 可使用细胞蜡块进行检测(B 级, 推荐)。

(四) 肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)

TMB 是指肿瘤基因组中每百万碱基发生非同义体细胞突变(包括单核苷酸变异、小片段插入和



缺失突变等)的总数,代表肿瘤细胞因 DNA 修复缺陷或致癌物暴露等导致的突变累积程度,可间接反映肿瘤产生新抗原的能力^[71]。这些新抗原可被免疫系统识别,激活 CD8⁺T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应,提高 ICI 的敏感性。因此,TMB 被认为是预测 ICI 疗效的重要指标之一。

1. 临床意义: CheckMate 227 研究证实高 TMB 的晚期 NSCLC 患者,接受纳武利尤单抗联合伊匹单抗治疗后, PFS 较化疗组提升^[72]。KEYNOTE-158 研究发现^[73],包括 NSCLC 在内的高 TMB 实体瘤患者接受帕博利珠单抗治疗后,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 29%,而低 TMB 实体瘤患者的 ORR 仅为 6%,差异有统计学意义。另一项研究检测了 NSCLC 患者接受 ICI 治疗后不同时间节点的 TMB 水平,发现 TMB $\geq$ 10 muts/Mb 患者的 ORR 高于 TMB<10 muts/Mb 的患者,并具有更长的中位 PFS 和中位 OS,表明 TMB 水平能够反映 NSCLC 患者的免疫治疗效果^[74]。但 CheckMate 227 研究的最新数据显示,无论 TMB 表达水平如何,纳武利尤单抗与伊匹单抗联合使用都能提高总生存率^[75]。2020 年起 NCCN 指南已不建议在使用 ICI 前检测 TMB 水平^[76]。上述研究结果的差异可能与 TMB 阈值确定、样本类型、肿瘤异质性及检测平台等因素有关^[77],TMB 在肺癌中的临床应用仍需大量循证医学证据作为支撑。

共识 10 行 TMB 检测可预测肺癌患者的免疫治疗效果,但临床实践中需针对 TMB 检测流程及阈值建立统一标准(B 级,推荐)。

2. 检测方法:目前 TMB 检测主要采用全外显子测序(whole exome sequencing, WES)和 NGS panel。WES 虽是 TMB 检测的金标准^[78],但 WES 的成本及样本要求较高,且生信分析难度大,限制了其临床应用。有研究表明,NGS panel 检测的基因越多,与 WES 一致性越高^[79]。结合样本要求、检测成本等因素,NGS panel 的适用性较 WES 更强。

3. 样本类型:TMB 检测最常用的标本类型为石蜡包埋组织,建议送检 1 年内的包埋样本。检测时需要提供胚系变异信息,故需同时送检正常对照样本,一般情况下可选择血液(白细胞)、口腔上皮细胞或正常组织等作为对照。对于部分不具备手术或穿刺条件的晚期肺癌患者,可采集其血液样本,通过 ctDNA 来检测其血液 TMB(blood TMB, bTMB)水平^[80]。

共识 11 推荐使用肿瘤组织及循证医学证据

充足的 NGS panel 进行 TMB 检测;当组织难以获取或组织中肿瘤细胞不足时,可选择血液样本进行基于 ctDNA 的 bTMB 检测,但暂不推荐 bTMB 用于常规临床检测(B 级,推荐)。

四、生物标志物在肺癌疗效监测及预后评估中的临床应用

(一)常用血清标志物

血清标志物水平与肿瘤负荷、临床分期及治疗效果等因素相关。对治疗前 ProGRP 升高的 SCLC 患者,动态分析 ProGRP 水平变化有助于判断复发转移风险及评估预后^[81]。首次化疗开始后的 24~72 h 内,因肿瘤细胞溶解等原因常导致 NSE 短暂升高,化疗开始后 1 周或首个疗程结束前快速下降,提示化疗有效;若化疗结束后 NSE 仍持续增高,则提示化疗无效或疾病进展^[7]。CYFRA21-1 半衰期短,术后 48 h 就可进行检测。治疗有效时, CYFRA21-1 浓度迅速下降;若持续升高,则提示病灶未完全清除^[82]。患者接受根治性手术后 SCC 可在 72 h 内降至正常水平,而接受姑息性切除或探查术后的患者,其 SCC 仍高于参考值。肿瘤复发或转移时, SCC 在临床症状出现前即可再次升高^[81]。若 CEA 水平持续上升且数值较高, NSCLC 患者发生骨转移的概率将明显增加^[83]。综上,监测血清标志物的动态变化可反映肺癌进程。建议肺癌患者在治疗开始后的 1~3 年内,每 3 个月检测 1 次血清标志物;4~5 年内,每 6 个月检测 1 次;5 年后每年检测 1 次。若标志物水平较前次升高超过 25%,需在 1 个月内复查;如果连续两次检测结果升高,则提示肺癌进展^[7,9]。值得注意的是,不同的检测方法或检测平台可能导致结果差异,若随访过程中改变检测方法或平台,应重新建立患者的血清标志物基线水平。

共识 12 推荐在首次诊断及开始治疗前行血清标志物检测了解其基线水平,监测治疗过程中血清标志物动态变化以评估治疗效果和判断预后,注意采用相同的检测方法和检测平台(A 级,强烈推荐)。

(二)ctDNA

随着检测技术的不断进步,人们可通过液体活检检测体液中 ctDNA、循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)及外泌体等,以获取肿瘤相关信息,动态反映肿瘤发展进程,实时监测治疗效果并探索耐药机制,同时对患者预后进行有效评估。其中, ctDNA 是指肿瘤细胞主动分泌或凋亡、坏死过程中释放到体液中的 DNA 片段,其携带肿瘤相关



基因组信息,使其成为肺癌伴随诊断、疗效监测及预后评估的关键生物标志物。

1. 临床意义:在 NSCLC 伴随诊断中,ctDNA 检测具有无创及实时检测等优势,已被国内外权威指南推荐为 NSCLC 肿瘤组织无法获取或检测时的替代方式^[23-24],多项临床研究均证实,可通过 ctDNA 检测快速筛选出靶向治疗获益的患者^[84-85]。目前多款基于 ctDNA 的伴随诊断试剂已获得 NMPA 批准,但组织和 ctDNA 检测结果的一致性仍存在争议,因此在使用 ctDNA 进行 NSCLC 伴随诊断时需综合评估其替代组织检测的可行性。监测 ctDNA 丰度变化有助于评估肺癌患者的治疗效果。一项针对无法手术的晚期 NSCLC 患者的前瞻性研究发现,ctDNA 水平在根治性放疗后下降,疾病进展时则上升^[86]。ctDNA 丰度的动态变化与肿瘤负荷高度相关,可基于 ctDNA 进行分子残留病灶的检测。分子残留病灶(molecular residual disease, MRD)也被称为微小残留病灶(minimal residual disease, MRD),即通过 ctDNA 等发现其他实验室方法或影像学不能发现的潜在病灶,以提示肿瘤持续存在和进展的可能。2021 年《非小细胞肺癌分子残留病灶专家共识》将肺癌分子异常定义为在外周血可稳定检测出丰度 $\geq 0.02\%$ 的 ctDNA,包括肺癌驱动基因或其他 I/II 类基因变异^[87]。作为判断复发风险和治疗效果的重要指标,MRD 阴性提示患者可能达到潜在治愈状态^[88-89],MRD 阳性则意味着更高的复发风险或当前治疗反应不佳^[90]。ADAURA 研究发现多数患者在复发前已检测到 MRD 阳性,且可通过 MRD 检测识别出能够获益于奥希替尼辅助治疗的患者^[91]。对于治疗后无影像学可见病灶的 IV 期 NSCLC 患者,MRD 阴性是暂停治疗的依据,MRD 转阳后再启动治疗仍能保持靶向药物的有效性^[92]。此外,ctDNA 能够克服肿瘤异质性与组织样本的局限,为耐药机制分析提供更多信息。有研究分析了 11 例接受靶向治疗和免疫治疗的 BRAF V600E 突变 NSCLC 患者的 ctDNA 后发现,4 例耐药患者中存在 PTEN、NRAS、KRAS 等突变^[93]。诊疗指南建议第一、二代 EGFR-TKI 耐药患者,可再次活检进行 EGFR T790M 检测,当无法获取组织样本时,可行 ctDNA 检测,并作为 I 级推荐^[24]。

共识 13 推荐动态进行 ctDNA 定量检测及 MRD 分析以判断治疗效果及复发风险,可基于 ctDNA 进行分子分型以指导靶向耐药患者的进一

步治疗(B 级,推荐)。

2. 检测方法:ctDNA 检测方法包括实时荧光定量 PCR、扩增阻滞突变系统 PCR (amplification refractory mutation system PCR, ARMS-PCR)、dPCR 以及 NGS 等。实时荧光定量 PCR 因成本和操作的优势被广泛应用;基于 ARMS-PCR 技术检测 ctDNA EGFR 突变的试剂已被 NMPA 批准用于 NSCLC 的伴随诊断;dPCR 适用于低丰度、复杂背景下的检测,但无法识别未知靶点。NGS 是 MRD 常用的检测方法,其检测策略可分为肿瘤先验分析(tumor-informed assays)和肿瘤未知分析(tumor-agnostic/naïve assays)。肿瘤先验分析通常参考肿瘤组织中的突变信息,肿瘤组织不可及时,也可参考外周血中的肿瘤体细胞突变进行分析^[92];肿瘤未知分析则不依赖患者的肿瘤突变信息。肿瘤先验分析较肿瘤未知分析具有更好的准确性,优先考虑采用肿瘤先验分析策略^[94]。

共识 14 推荐采用 PCR 技术检测已知变异,对于未知变异及 MRD 可采用 NGS 进行检测;优先采用肿瘤先验分析策略进行 MRD 检测(B 级,推荐)。

(三) CTC

CTC 是指从肿瘤病灶脱落并进入外周血液循环的肿瘤细胞,可反映原发肿瘤浸润血管以及远处转移的情况。美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)肿瘤分期指南中新增了以 CTC 为依据的 cM0(i+)分期,介于 M0 和 M1 之间^[95]。CTC 携带的遗传信息对肺癌的疗效监测、预后评估及耐药机制研究具有重要临床意义。

1. 临床意义:CTC 数量的动态变化与肺癌患者治疗响应及肿瘤进展密切相关。一项前瞻性研究分析了接受立体定向放疗的 NSCLC 患者体内 CTC 的数量,发现治疗后 CTC 下降,治疗 3 个月后 CTC 阳性患者的复发风险升高^[96]。多项研究也证实,基线 CTC 数量越多,患者预后越差^[96-97]。《早期肺癌诊断中国专家共识(2023 年版)》等指南和共识均推荐 CTC 检测可用于肺癌治疗效果监测及预后评估^[98-99]。值得一提的是,CTC 计数还可辅助肺部良性恶性结节的鉴别^[100-101]。一项纳入疑似肺腺癌患者的前瞻性多中心研究证实,CTC 计数可辅助肺部良性恶性结节的鉴别,诊断肺癌的敏感度和特异度分别为 78.6%~82.7%、68.8%~78.4%^[102]。专家共识指出,CTC 检测联合影像学可提高肺结节诊断的特异度^[103]。但目前 CTC 研究多集中于肿瘤晚期,且有研究指出 CTC 计数用于肿瘤早期诊断的敏感度较



低。能否将 CTC 计数用于肺癌早期诊断还需大规模临床验证。此外,基于 CTC 所含蛋白、DNA 及 RNA 进行分子分型,可动态反映肿瘤克隆演化轨迹与治疗应答机制,对组织及 ctDNA 检测进行补充,为治疗方案的调整提供依据。

共识 15 检测 CTC 数量和分子分型,有助于肺癌患者的疗效监测及预后评估,但暂不推荐将 CTC 计数单独用于肺癌的早期诊断(B 级,推荐)。

2. 检测方法:CTC 的富集分离技术主要包括生物特性富集与物理特性富集。生物特性富集主要利用免疫亲和原理,通过 CTC 表面抗原(如 EpCAM、CD45 等)与抗体的特异性结合来实现富集,具有特异度高、细胞膜完整性高及可兼容下游分子分析等优势,但缺乏普适性标志物可能导致漏检。物理富集则不依赖特定标志物,有利于检出新的亚型,但容易漏检体积较小的 CTC。此外,还可将生物与物理特性结合来进行 CTC 富集分离,以微流控技术较为常见。CTC 富集分离后可对其携带的蛋白及核酸进行分析。蛋白可通过适配体、免疫荧光、流式细胞术等技术进行检测。其中,基于适配体和靶向 PCR 技术检测肿瘤细胞表面的叶酸受体是 NMPA 批准的首个肺癌 CTC 检测方法。同时,免疫荧光技术也被美国食品药品监督管理局和 NMPA 批准用于 CTC 检测,可特异性识别具有特定表面标志物的 CTC,但由于缺乏广谱的肿瘤标志物,易出现漏检。流式细胞术可实现多通道多参数检测,但 CTC 数量较少时并不适用。核酸则可采用实时荧光定量 PCR、FISH、测序等技术进行分析,应根据实际需求和检测条件选择适宜方法。此外,CTC 丰度极低、异质性强、检测时对其活性要求高,故检测全流程均需标准化的质量控制体系来保证结果的准确性。

共识 16 CTC 的富集分离与分析鉴定技术各有优缺点,应结合实际需求进行选择,同时采用标准化的质量管理体系来保证检测结果的准确性(A 级,强推荐)。

五、总结与展望

本专家共识系统梳理了常用血清标志物、DNA 甲基化及驱动基因等指标在肺癌诊疗关键环节中的应用原则及注意事项,提出了一系列实践性与前瞻性兼具的推荐意见,需要强调的是,上述标志物的临床应用并非只局限于本共识重点阐述的诊疗阶段,而是贯穿于肺癌管理的全周期。与此同时,不断涌现的新型标志物也为肺癌诊疗带来更多维

度的依据。片段组学通过分析 cfDNA 片段大小、末端序列及核小体印迹等特征,可提升肺癌早期筛查的敏感度及特异度。通过识别循环染色体异常细胞携带的异常染色体可实现肺癌的辅助诊断及肺部良恶性结节的鉴别。许多新型标志物如外泌体、前表面活性蛋白 B、层黏连蛋白 $\gamma 3$ 链结合蛋白、CD163 抗原可溶性亚型 A 等,在肺癌的管理中展现出良好的应用潜力,为肺癌生物标志物的研究开拓了新方向。外泌体、环状 RNA、长链非编码 RNA 等标志物也被证实与肺癌的发生发展相关。此外,借助人工智能实现临床、检验、影像等多维数据的深度整合,构建智能诊断及风险评估等模型,可推动精准诊疗从单一检测向多模态分析的转变,有望重塑肺癌诊疗流程。但上述新型标志物及检测技术的应用还需更多前瞻性、多中心的临床研究来证实其临床价值并建立标准化检测流程。未来,随着肺癌精准诊疗领域研究的不断深入和高质量证据的持续积累,本共识将不断丰富和完善,期待本共识能够为临床实践提供更具指导性的依据,助力肺癌患者的规范化诊疗及管理。

执笔人:李娟(山东大学齐鲁第二医院检验医学中心);张一(山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科);李培龙(山东大学齐鲁第二医院检验医学中心);马丽芳(上海市胸科医院检验科);王丽丽(山东大学齐鲁医院检验医学中心)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):曹炬(重庆医科大学附属第一医院医学检验科);曹颖平(福建医科大学附属协和医院检验科);曹永彤(中日友好医院检验科);唱凯(解放军陆军军医大学第一附属医院检验科);陈捷(四川大学华西医院实验医学科);陈鸣(解放军陆军军医大学第一附属医院检验科);陈葳(西安交通大学第一附属医院检验科);陈福祥(上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科);邓昆(重庆医科大学附属第三医院检验医学中心);杜鲁涛(山东大学齐鲁医院检验医学中心);段朝晖(中山大学孙逸仙纪念医院检验科);范列英(同济大学附属东方医院医学检验科);冯强(泰安市中心医院临床检验中心);关明(复旦大学附属华山医院检验医学科);郭变琴(重庆大学附属肿瘤医院医学检验科);郭晓兰(川北医学院附属医院检验科);韩晓旭(中国医科大学附属第一医院检验科);胡波(中山大学附属第三医院检验科);胡炎伟(首都医科大学附属北京朝阳医院检验科);黄涛(海南省人民医院检验科);江咏梅(四川大学华西第二医院医学检验科);姜家利(枣庄市立医院检验科);李娟(山东大学齐鲁第二医院检验医学中心);李明(中国科学技术大学附属第一医院检验科);李培龙(山东大学齐鲁第二医院检验医学中心);李一荣(武汉大学中南医院医学检验科);林发全(广西医科大学第一附属医院检验科);刘家云(解放军空军军医大学第一附属医院检验



科);姜加陶(上海交通大学医学院附属第一人民医院检验医学中心);罗阳(重庆大学附属人民医院医学检验科);马丽芳(上海市胸科医院检验科);聂新民(中南大学湘雅三医院检验科);皮燕(重庆医科大学附属第一医院康复科);秦晓松(中国医科大学附属盛京医院检验科);邱骏(苏州大学附属第一医院临床检测中心);曲林琳(吉林大学第一医院检验科);沈瀚(南京大学医学院附属鼓楼医院医学检验科);孙宝清(广州医科大学附属第一医院检验科);孙成铭(青岛大学附属烟台毓璜顶医院检验中心);陶志华(浙江大学医学院附属第二医院检验科);王昌敏(新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心);王传新(山东大学齐鲁第二医院检验医学中心);王佳谊(上海市胸科医院检验科);王丽丽(山东大学齐鲁医院检验医学中心);王学锋(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科);魏莲花(甘肃省人民医院检验科);谢小兵(湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心);徐建(江苏省人民医院检验学部);徐元宏(安徽医科大学第一附属医院检验科);许建成(吉林大学第一医院检验科);严虹(南京医科大学第二附属医院检验医学中心);杨滨(四川大学华西天府医院实验医学科);应斌武(四川大学华西医院实验医学科);张一(山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科);张威(中国科学院苏州生物医学工程技术研究所);赵秀英(北京清华长庚医院检验医学科);郑培明(河南省人民医院检验科);周海舟(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科);周连群(中国科学院苏州生物医学工程技术研究所)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in china, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- 中国临床肿瘤学会小细胞肺癌专家委员会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 小细胞肺癌免疫治疗专家共识(2025 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2025, 47(1): 65-75. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240905-00383.
- 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2025 版)[J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(34): 2918-2959. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250511-01152.
- 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(4): 549-570. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0352.
- 王兰兰, 许化溪. 临床免疫学检验[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- 中国医师协会检验医师分会肺癌检验医学专家委员会. 肺癌实验室诊断专家共识[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56(10): 9-1730. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2018.1020.
- Miao Q, Cai B, Niu Q, et al. Changes in lung cancer-related serum tumor markers in patients with chronic kidney disease and determination of upper reference limit[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1072531. DOI: 10.3389/fonc.2022.1072531.
- 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 中国人群肺癌血清标志物临床应用及参考区间建立规范化流程专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(22): 1135-1140. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20211020.
- Collings CK, Waddell PJ, Anderson JN. Effects of DNA methylation on nucleosome stability[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(5): 2918-2931. DOI: 10.1093/nar/gks893.
- Nishiyama A, Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer[J]. *Trends Genet*, 2021, 37(11): 1012-1027. DOI: 10.1016/j.tig.2021.05.002.
- Roy D, Tiirikainen M. Diagnostic power of DNA methylation classifiers for early detection of cancer[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(2): 78-81. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.12.006.
- Liang WW, Lu RJ, Jayasinghe RG, et al. Integrative multi-omic cancer profiling reveals DNA methylation patterns associated with therapeutic vulnerability and cell-of-origin[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1567-1585. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.07.013.
- Machado DI, Brito-Rocha T, Salta S, et al. Circulating cell-free DNA methylation as biomarker for lung cancer detection: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies[J]. *Syst Rev*, 2025, 14(1): 120. DOI: 10.1186/s13643-025-02860-w.
- Zhao Y, O'Keefe CM, Hsieh K, et al. Multiplex digital methylation-specific PCR for noninvasive screening of lung cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(16): e2206518. DOI: 10.1002/adv.202206518.
- Wei B, Wu F, Xing W, et al. A panel of DNA methylation biomarkers for detection and improving diagnostic efficiency of lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16782. DOI: 10.1038/s41598-021-96242-6.
- Li Y, Xie F, Zheng Q, et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary nodules by circulating tumor DNA methylation: A prospective multicenter study[J]. *Lung Cancer*, 2024, 195: 107930. DOI: 10.1016/j.lungcan.2024.107930.
- He J, Wang B, Tao J, et al. Accurate classification of pulmonary nodules by a combined model of clinical, imaging, and cell-free DNA methylation biomarkers: a model development and external validation study[J]. *Lancet Digit Health*, 2023, 5(10): e647-e656. DOI: 10.1016/S2589-7500(23)00125-5.
- 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 肿瘤 DNA 甲基化标志物检测及临床应用专家共识(2024 版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2024, 16(2): 129-142. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2024.02.01.
- Li L, Li W, Wu C, et al. Real-world data on ALK rearrangement test in chinese advanced non-small cell lung cancer (ratical): a nationwide multicenter retrospective study[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(9): 992-1004. DOI: 10.1002/cac2.12593.
- Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1417-1427. DOI: 10.1093/annonc/mdz204.
- Drilon A, Duruisseaux M, Han JY, et al. Clinicopathologic features and response to therapy of nrg1 fusion-driven



- lung cancers: the enrgy1 global multicenter registry[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(25): 2791-2802. DOI: 10.1200/JCO.20.03307.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer, 3version. 2025 NCCN clinical practice guidelines in oncology[EB/OL]. (2025-1-14) [2025-2-1]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- [24] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- [25] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2023, 34(4): 358-376. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.
- [26] 中华医学会病理学分会工作组, 北京病理学会工作组, 刘东戈, 等. 非小细胞肺癌细胞学标本上清液驱动基因规范化检测指南 (2023 年版)[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2023, 30(7):397-405. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20231022-0157.
- [27] 中华医学会病理学分会细胞病理学组. 非小细胞肺癌细针穿刺细胞学标本基因检测专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(9): 828-831. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20211210-00900.
- [28] Jiao XD, Ding LR, Zhang CT, et al. Serum tumor markers for the prediction of concordance between genomic profiles from liquid and tissue biopsy in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(7):3236-3250. DOI: 10.21037/tlcr-21-543.
- [29] Dorta-Suárez M, de Miguel M, Amor-Carro O, et al. The state of the art of EGFR exon 20 insertions in non-small cell lung cancer: diagnosis and future perspectives[J]. Cancer Treat Rev, 2024, 124: 102671. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102671.
- [30] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体 20 号外显子插入突变检测临床实践中国专家共识 (2024 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3):179-188. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230905-00125.
- [31] Dong RF, Zhu ML, Liu MM, et al. EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in nscl: from molecular mechanisms to clinical research[J]. Pharmacol Res, 2021, 167: 105583. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105583.
- [32] Liguori L, Salomone F, Viggiano A, et al. KRAS mutations in advanced non-small cell lung cancer: from biology to novel therapeutic strategies[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2025, 205: 104554. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104554.
- [33] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会, 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会, 王洁, 等. 原发性肺癌罕见靶点靶向治疗中国临床诊疗指南 (2024 版)[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2024, 31(5): 265-295. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-2024-0127.
- [34] Voena C, Ambrogio C, Iannelli F, et al. ALK in cancer: from function to therapeutic targeting[J]. Nat Rev Cancer, 2025, 25(5):359-378. DOI: 10.1038/s41568-025-00797-9.
- [35] Schneider JL, Lin JJ, Shaw AT. Alk-positive lung cancer: a moving target[J]. Nat Cancer, 2023, 4(3): 330-343. DOI: 10.1038/s43018-023-00515-0.
- [36] Drilon A, Jenkins C, Iyer S, et al. Ros1-dependent cancers-biology, diagnostics and therapeutics[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(1): 35-55. DOI: 10.1038/s41571-020-0408-9.
- [37] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. Ros1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(8): 863-870. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
- [38] 国家病理质控中心, 中华医学会病理学分会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南 (2024 版)[J]. 中华病理学杂志, 2024, 53(10): 981-995. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20240527-00338.
- [39] 中华医学会肿瘤学分会, 中国临床肿瘤学会罕见肿瘤委员会. Braf 抑制剂治疗恶性实体肿瘤专家共识 (2024 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(10):919-929. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240409-00142.
- [40] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 中国晚期非小细胞肺癌 braf 突变诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(4): 279-290. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230117-00030.
- [41] Jiang T, Wang G, Liu Y, et al. Development of small-molecule tropomyosin receptor kinase (trk) inhibitors for NTRK fusion cancers[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(2):355-372. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.05.004.
- [42] Haratake N, Seto T. NTRK fusion-positive non-small-cell lung cancer: the diagnosis and targeted therapy[J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(1): 1-5. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.10.013.
- [43] 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌 MET 临床检测中国专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(11):1094-1103. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20220606-00491.
- [44] Remon J, Hendriks L, Mountzios G, et al. MET alterations in nscl-current perspectives and future challenges[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(4): 419-435. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.10.015.
- [45] Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping[J]. Cancer Discov, 2015, 5(8): 842-849. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1467.
- [46] Wu YL, Zhang L, Kim DW, et al. Phase Ib/II study of capmatinib (inc280) plus gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (egfr) inhibitor therapy in patients with egfr-mutated, MET factor-dysregulated non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(31): 3101-3109. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.7326.
- [47] Guo R, Luo J, Chang J, et al. Met-dependent solid tumours-molecular diagnosis and targeted therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(9):569-587. DOI: 10.1038/s41571-020-0377-z.
- [48] 陈军, 韩宝惠, 胡毅, 等. MET 异常 NSCLC 诊疗专家共识 (2025 版)[J]. 中国肺癌杂志, 2025, 28(2): 81-93. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2025.102.01.
- [49] Subbiah V, Cote GJ. Advances in targeting ret-dependent cancers[J]. Cancer Discov, 2020, 10(4): 498-505. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1116.
- [50] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组, 中华医学会病理学分会分子病理学组, 国家病理质控中心. 中国非小细胞肺癌 ret 基因融合临床检测专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(6):583-591. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210411-00273.
- [51] 中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会, 中华医学会杂志社肺癌研究协作组, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 晚期 ret 融合阳性非小细胞肺癌诊疗中国专家共



- 识(2023 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(12):991-1002. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230711-00290.
- [52] Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the erbB signalling network[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2(2): 127-137. DOI: 10.1038/35052073.
- [53] Kumagai S, Koyama S, Nishikawa H. Antitumour immunity regulated by aberrant ERBB family signalling[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(3): 181-197. DOI: 10.1038/s41568-020-00322-0.
- [54] Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, et al. Targeting her2 in non-small-cell lung cancer (nscl): a glimpse of hope? an updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring her2 alterations[J]. ESMO Open, 2021, 6(5): 100260. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100260.
- [55] Fernandez-Cuesta L, Thomas RK. Molecular pathways: targeting nrg1 fusions in lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(9): 1989-1994. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0854.
- [56] Schram AM, Goto K, Kim DW, et al. Efficacy of zenocutuzumab in nrg1 fusion-positive cancer[J]. N Engl J Med, 2025, 392(6): 566-576. DOI: 10.1056/NEJMoa2405008.
- [57] Xu C, Wang Q, Wang D, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of nrg1/2 gene fusion solid tumors[J]. Glob Med Genet, 2024, 11(1): 86-99. DOI: 10.1055/s-0044-1781457.
- [58] Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer[J]. Annu Rev Immunol, 2016, 34: 539-573. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112049.
- [59] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with pd-l1 tumor proportion score $\geq$ 50[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(21): 2339-2349. DOI: 10.1200/JCO.21.00174.
- [60] de Castro G, Kudaba I, Wu YL, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score $\geq$ 1% in the keynote-042 study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(11): 1986-1991. DOI: 10.1200/JCO.21.02885.
- [61] Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of pd-l1-selected patients with NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1328-1339. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346.
- [62] Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 keynote-189 study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(11): 1992-1998. DOI: 10.1200/JCO.22.01989.
- [63] Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III keynote-407 study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(11): 1999-2006. DOI: 10.1200/JCO.22.01990.
- [64] Reck M, Ciuleanu TE, Schenker M, et al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized checkmate 9LA trial[J]. Eur J Cancer, 2024, 211: 114296. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114296.
- [65] Zhang Y, Wu J, Zhao C, et al. Recent advancement of pd-l1 detection technologies and clinical applications in the era of precision cancer therapy[J]. J Cancer, 2023, 14(5): 850-873. DOI: 10.7150/jca.81899.
- [66] Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. Pd-l1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of blueprint phase 2 project[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(9): 1302-1311. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.05.013.
- [67] Bubendorf L, Conde E, Cappuzzo F, et al. A noninterventional, multinational study to assess pd-l1 expression in cytological and histological lung cancer specimens[J]. Cancer Cytopathol, 2020, 128(12):928-938. DOI: 10.1002/cncy.22324.
- [68] Gosney JR, Boothman AM, Ratcliffe M, et al. Cytology for pd-l1 testing: A systematic review[J]. Lung Cancer, 2020, 141:101-106. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.01.010.
- [69] Hayashi H, Chamoto K, Hatae R, et al. Soluble immune checkpoint factors reflect exhaustion of antitumor immunity and response to pd-1 blockade[J]. J Clin Invest, 2024, 134(7):e168318. DOI: 10.1172/JCI168318.
- [70] Chen G, Huang AC, Zhang W, et al. Exosomal pd-l1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-pd-1 response[J]. Nature, 2018, 560(7718):382-386. DOI: 10.1038/s41586-018-0392-8.
- [71] Chabanon RM, Pedrero M, Lefebvre C, et al. Mutational landscape and sensitivity to immune checkpoint blockers [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(17): 4309-4321. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0903.
- [72] Reck M, Schenker M, Lee KH, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III checkmate 227 trial[J]. Eur J Cancer, 2019, 116: 137-147. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.008.
- [73] Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic sclc: results from the keynote-028 and keynote-158 studies[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(4): 618-627. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.109.
- [74] Di Federico A, Alden SL, Smithy JW, et al. Inpatient variation in pd-l1 expression and tumor mutational burden and the impact on outcomes to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2024, 35(10): 902-913. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.06.014.
- [75] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21):2020-2031. DOI: 10.1056/NEJMoa1910231.
- [76] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021[J]. J Natl ComprCancNetw, 2021, 19(3): 254-266. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0013.
- [77] 王洁, 赫捷, 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会, 等. 中国肺癌免疫治疗规范化应用指南(2024 版)[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2024, 31(11):659-700. DOI: 10.13455/j.cnki.



- cjcor.113494-2024-2024-0207.
- [78] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 肿瘤突变负荷应用于肺癌免疫治疗的专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(11): 743-752. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.40.
 - [79] Wang Z, Duan J, Wang G, et al. Allele frequency-adjusted blood-based tumor mutational burden as a predictor of overall survival for patients with NSCLC treated with pd-(l)1 inhibitors[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(4): 556-567. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.001.
 - [80] Wang Z, Duan J, Cai S, et al. Assessment of blood tumor mutational burden as a potential biomarker for immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with use of a next-generation sequencing cancer gene panel[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(5): 696-702. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.7098.
 - [81] 徐克前, 王传新. 临床生物化学检验技术[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
 - [82] Dall'Olivo FG, Abbati F, Facchinetti F, et al. CEA and CYFRA21-1 as prognostic biomarker and as a tool for treatment monitoring in advanced NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12:1-13. DOI: 10.1177/1758835920952994.
 - [83] Li C, Liu L, You R, et al. Trajectory patterns and cumulative burden of CEA during follow-up with non-small cell lung cancer outcomes: A retrospective longitudinal cohort study[J]. Br J Cancer, 2024, 130(11): 1803-1808. DOI: 10.1038/s41416-024-02678-8.
 - [84] Dziadziuszko R, Mok T, Peters S, et al. Blood first assay screening trial (bfast) in treatment-naïve advanced or metastatic nscl: initial results of the phase 2 alk-positive cohort[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(12): 2040-2050. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.008.
 - [85] Huang W, Xu K, Liu Z, et al. Circulating tumor dna-and cancer tissue-based next-generation sequencing reveals comparable consistency in targeted gene mutations for advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. Chin Med J (Engl), 2025, 138(7): 851-858. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003117.
 - [86] Wang Y, Zhang T, Yang Y, et al. Longitudinal circulating tumour DNA dynamics predict failure patterns and efficacy of consolidation immunotherapy after chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(3): e1619. DOI: 10.1002/ctm2.1619.
 - [87] 吴一龙, 陆舜, 程颖, 等. 非小细胞肺癌分子残留病灶专家共识[J]. 循证医学, 2021, 21(3): 129-135. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2021.03.001.
 - [88] Zhang JT, Liu SY, Gao W, et al. Longitudinal undetectable molecular residual disease defines potentially cured population in localized non-small cell lung cancer[J]. Cancer Discov, 2022, 12(7): 1690-1701. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1486.
 - [89] Pan Y, Zhang JT, Gao X, et al. Dynamic circulating tumor DNA during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Cancer Cell, 2023, 41(10): 1763-1773.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.09.007.
 - [90] Chen K, Yang F, Shen H, et al. Individualized tumor-informed circulating tumor DNA analysis for postoperative monitoring of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2023, 41(10): 1749-1762.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.08.010.
 - [91] Herbst RS, John T, Grohé C, et al. Molecular residual disease analysis of adjuvant osimertinib in resected egfr-mutated stage ib-IIIA non-small-cell lung cancer[J]. Nat Med, 2025, 31(6): 1958-1968. DOI: 10.1038/s41591-025-03577-y.
 - [92] Dong S, Wang Z, Zhang JT, et al. Circulating tumor dna-guided de-escalation targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer: A nonrandomized controlled trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(7): 932-940. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.1779.
 - [93] Facchinetti F, Lacroix L, Mezquita L, et al. Molecular mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors in brafv600E non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2020, 132:211-223. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.025.
 - [94] 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心. 实体瘤分子残留病灶检测共识[J]. 中华病理学杂志, 2024, 53(11): 1088-1096. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20240627-00420.
 - [95] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) [M]. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer, 2017.
 - [96] Frick MA, Feigenberg SJ, Jean-Baptiste SR, et al. Circulating tumor cells are associated with recurrent disease in patients with early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(10): 2372-2380. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2158.
 - [97] Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(12): 1556-1563. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.7045.
 - [98] 中华医学会呼吸病学分会. 早期肺癌诊断中国专家共识(2023年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(1): 1-18. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220712-00592.
 - [99] 樊代明(丛书主编, 邢金良, 宋现让(主编). 中国肿瘤整合诊治技术指南(CACA)-液体活检[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2023.
 - [100] Jin P, Li H, Xie M, et al. The capture of circulating tumor cells by labyrinth system as a tool for early stage lung cancer detection[J]. Front Oncol, 2024, 14:1474015. DOI: 10.3389/fonc.2024.1474015.
 - [101] Wang S, Xu C, Xu X, et al. The role of circulating tumor cell as a promising biomarker in the evaluation of pulmonary nodules: A prospective study[J]. Cancer Res Treat, 2026, 58(1): 128-140. DOI: 10.4143/crt.2024.841.
 - [102] Zhou Q, Geng Q, Wang L, et al. Value of folate receptor-positive circulating tumour cells in the clinical management of indeterminate lung nodules: A non-invasive biomarker for predicting malignancy and tumour invasiveness[J]. EBioMedicine, 2019, 41: 236-243. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.028.
 - [103] 中国肺癌防治联盟, 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺癌工作委员会. 肺癌筛查与管理中国专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(21): 1604-1615. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.21.002.

