

## 临床研究

## IV期维吾尔族 NSCLC 患者 EML4-ALK、EGFR 基因突变状态及生存分析

王强<sup>1</sup>, 张峤<sup>1</sup>, 曹燕珍<sup>2</sup>, 陶洁<sup>1</sup>, 单莉<sup>1△</sup>

**摘要:目的** 探讨棘皮动物微管样蛋白 4-间变淋巴瘤激酶(EML4-ALK)和表皮生长因子受体(EGFR)基因突变状态与未经系统酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗的IV期维吾尔族非小细胞肺癌(NSCLC)患者长期生存的关系。**方法** 收集 97 例未经 TKIs 治疗的IV期维吾尔族 NSCLC 患者的组织标本,分别运用 FISH 及 ARMS 方法检测 EML4-ALK 基因融合及 EGFR 基因突变状态并进行生存分析。**结果** 97 例IV期维吾尔族 NSCLC 组织中,6 例(6.2%)存在 EML4-ALK 基因融合,26 例(26.8%)存在 EGFR 基因突变。生存分析显示, EML4-ALK 基因融合患者与 EML4-ALK 基因未融合患者总生存期(OS)差异无统计学意义( $P=0.941$ ),EGFR 基因突变患者与 EGFR 野生型患者 OS 比较差异无统计学意义( $P=0.607$ )。EGFR/EML4-ALK 综合突变对IV期维吾尔族 NSCLC 患者长期生存发现,EGFR 突变型组、EML4-ALK 阳性组、EML4-ALK 阴性+EGFR 野生型组患者中位 OS 分别为 17.7、17.3、16.2 个月,差异无统计学意义( $P=0.915$ )。**结论** 在排除 TKIs 治疗影响的情况下,EML4-ALK 融合基因与 EGFR 基因突变状态尚不能作为评估IV期维吾尔族 NSCLC 患者预后的独立因素。

**关键词:** 癌,非小细胞肺;受体,表皮生长因子;突变;维吾尔族;非小细胞肺癌;棘皮动物微管样蛋白 4-间变淋巴瘤激酶;生存分析

中图分类号:R734.2 文献标志码:A DOI:10.11958/58911

## EML4-ALK and EGFR mutation status and survival analysis in Uygur with stage IV NSCLC

WANG Qiang<sup>1</sup>, ZHANG Qiao<sup>1</sup>, CAO Yanzhen<sup>2</sup>, TAO Jie<sup>1</sup>, SHAN Li<sup>1△</sup>

1 Department of Medical Oncology, 2 Department of Pathology, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

△Corresponding Author E-mail:shanlinew319@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) and epithelial growth factor receptor (EGFR) mutation status and overall survival (OS) in Uygur patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) who did not accept tyrosine kinase inhibitor treatment. **Methods** Totally 97 tissue samples were collected from Uygur patients with stage IV NSCLC who did not accept tyrosine kinase inhibitor treatment. EML4-ALK fusion gene and EGFR mutation status were detected by using FISH and ARMS methods. The survival rates were analysed. **Results** In 97 tissue samples, EML4-ALK fusion genes were found in 6 (6.2%) samples, EGFR mutations were found in 26 (26.8%) samples. The survival analysis showed that there was no significant difference in OS between EML4-ALK fusion gene group and no EML4-ALK fusion gene group ( $P=0.941$ ). There was no significant difference in OS between EGFR mutation group and wild-type EGFR group ( $P=0.607$ ). The values of median OS were 17.7 months, 17.3 months and 16.2 months for EGFR mutant group, EML4-ALK positive group and EML4-ALK negative+EGFR wild-type group, and there was no significant difference between them ( $P=0.915$ ). **Conclusion** Excluding the therapeutic influence in TKIs, EML4-ALK fusion gene and EGFR mutation status of tumor tissue can not be used as an independent factor in assessing the prognosis in Uygur patients with stage IV NSCLC.

**Key words:** carcinoma, non-small-cell lung; receptor, epidermal growth factor; mutation; UYGUR NATIONALITY; non-small cell lung cancer; EML4-ALK; survival analysis

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助(320.6799.1130)

作者单位:1 新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科一病区(邮编 830011),2 病理科

作者简介:王强(1979),男,主治医师,硕士研究生,主要从事胸部肿瘤的诊断及治疗研究

△通讯作者 E-mail:shanlinew319@163.com

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,而其中 80%以上为非小细胞肺癌(NSCLC)<sup>[1]</sup>。随着分子遗传学研究的不断进展,NSCLC 被细分为各种不同的分子亚型,并由此研发了各类分子靶向治疗药物。已有多项研究表明,对于初发表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor,EGFR)敏感突变的 NSCLC 患者,应用 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗在疾病控制率(objective response rate,ORR)、无进展生存期(progress free survival,PFS)和生活质量上均优于化疗<sup>[2-3]</sup>。但另有研究认为排除使用 EGFR-TKIs 靶向治疗的 NSCLC 患者后,EGFR 基因突变并不影响其预后<sup>[4]</sup>。棘皮动物微管样蛋白 4-间变淋巴瘤激酶(echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase,EML4-ALK)是新发现的肺癌驱动基因。临床试验均证实 EML4-ALK 阳性肺癌患者对小分子 ALK 抑制剂均高度敏感,但 EML4-ALK 对晚期 NSCLC 患者的预后预测价值存在争议<sup>[5-6]</sup>。目前关于维吾尔族 NSCLC 患者与 EML4-ALK 基因融合及 EGFR 基因突变的研究鲜见报道。本研究对 IV 期维吾尔族 NSCLC 肿瘤组织 EML4-ALK 融合基因与 EGFR 基因突变状态进行检测,并分析患者的预后,以期对维吾尔族 NSCLC 患者的个体化治疗、预后判断提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2005 年 9 月—2012 年 11 月就诊于新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科一病区经病理组织学确诊的 IV 期维吾尔族 NSCLC 患者,均有足够的组织学标本行 EGFR 及 EML4-ALK 基因检测,且所有入组的患者均未行 TKIs 靶向治疗。根据入组标准选取 97 例,其中女 40 例(41.2%),男 57 例(58.8%);年龄 30~77 岁,中位年龄 59 岁;有吸烟史 56 例(57.7%);鳞癌 24 例(24.7%),腺癌 73 例(75.3%)。

### 1.2 方法

**1.2.1 EML4-ALK 基因的 FISH 检测** 使用 ALK 双色分离探针试剂盒(Vysis LSI ALK Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe, Abbo Molecular),根据试剂盒说明进行操作。石蜡切片通过脱蜡等预处理后,依次进行蛋白酶处理、变性、杂交、细胞核染色。在荧光显微镜下随机读取 50 个肿瘤细胞,要求肿瘤细胞核轮廓及信号清晰,每个细胞核内至少有 1 组红、绿信号,如果红绿信号分离(距离 2 个信号直径)或额外出现单独的红色信号,视为阳性细胞;50 个观察细胞中阳性细胞 < 5 个为阴性标本, > 25 个为阳性标本;如果在 5~25 个之间则再计数 50 个细胞,100 个细胞内合计阳性细胞数, > 15 个为阳性标本。

**1.2.2 EGFR 基因检测** 应用直接测序法或扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS, Qiagen Inc, Valencia, CA)检测 EGFR 基因突变情况。按照试剂说明书

进行操作,石蜡切片通过脱蜡等预处理后,依次进行消化、DNA 提取及纯化、PCR 扩增、测序。将 PCR 产物纯化后应用 ABI 3730XL 分析仪进行测序分析。阳性即 8 联 PCR 管中 A~G 管,1 个或 1 个以上突变阳性或弱阳性。阴性即 8 联 PCR 管中 A~G 管,7 管突变均为阴性。

**1.3 随访** 采用查阅病例资料及电话形式对患者进行随访,随访截止时间为 2014 年 4 月 30 日,生存期从确诊 IV 期维吾尔族 NSCLC 之日起,至死亡日期为止;仍生存者至末次随访时间为止,其生存数据为截尾数据。随访时间为 3.4~35 个月,中位随访时间为 16 个月。对于失访或非肿瘤原因导致的死亡以“存活”计,按截尾数据处理。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,率的比较采用 Pearson  $\chi^2$  检验,采用 Kaplan-Meier 方法估计组间生存率和绘制累积生存函数曲线,组间比较使用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 EML4-ALK 基因融合和 EGFR 基因突变情况** 97 例样本中 6 例(6.2%)存在 EML4-ALK 基因融合,即 EML4-ALK 基因阳性,91 例(93.8%)未检测出 EML4-ALK 基因融合,即 EML4-ALK 基因阴性。26 例(26.8%)存在 EGFR 基因突变,其中 11 例为 21 外显子 L858R 点突变,14 例为 19 外显子缺失突变,1 例为 18 外显子 G719X 基因突变,无 20 外显子 T790M 突变。EML4-ALK 基因阳性的患者未见同时合并 EGFR 基因突变。见图 1~4。

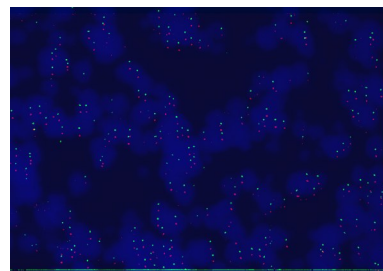


Fig.1 Dual-color split FISH for NSCLC patients with positive EML4-ALK fusion gene(FISH,×100)

图 1 EML4-ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的 FISH 结果 (FISH,×100)

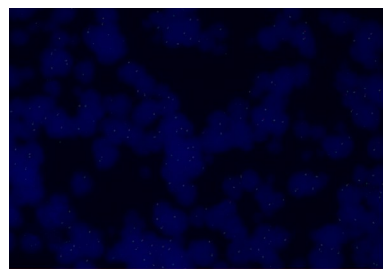


Fig.2 Dual-color split FISH for NSCLC patients with negative EML4-ALK fusion gene(FISH,×100)

图 2 EML4-ALK 融合基因阴性 NSCLC 患者的 FISH 结果 (FISH,×100)

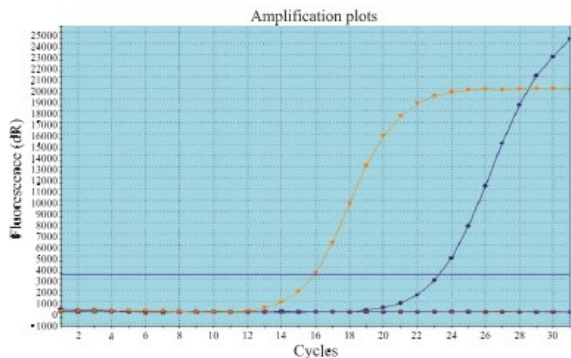


Fig.3 ARMS results of EGFR gene mutations in NSCLC patients

图3 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者的 ARMS 结果

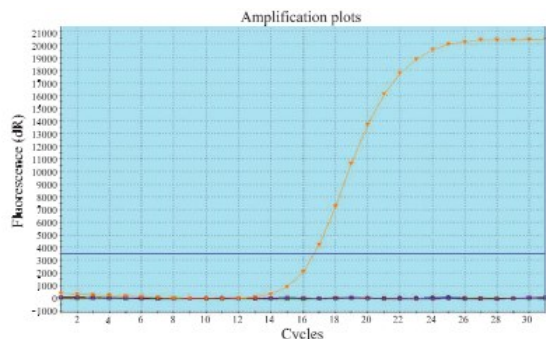


Fig.4 ARMS results of EGFR gene wild-type in NSCLC patients

图4 EGFR 基因野生型 NSCLC 患者的 ARMS 结果

**2.2 EML4-ALK 基因融合和 EGFR 基因突变与患者临床病理特征的关系** IV期维吾尔族 NSCLC 患者中不同性别、年龄、是否吸烟、不同病理类型患者 EML4-ALK 基因阳性率差异无统计学意义；女性 EGFR 基因突变率高于男性，非吸烟者高于吸烟患者，腺癌高于鳞癌(均  $P < 0.05$ )。见表 1。

**Tab.1 Relationship between EML4-ALK fusion gene and EGFR gene mutation with clinicopathological characteristics of NSCLC patients**

**表 1 EML4-ALK 基因融合和 EGFR 基因突变与 NSCLC 患者临床病理特征的关系 例(%)**

临床病理特征	n	EML4-ALK 融合基因阳性	$\chi^2$	EGFR 基因突变型	$\chi^2$
性别					
男	57	1(1.8)	3.009	11(19.3)	3.969*
女	40	5(12.5)		15(37.5)	
年龄(岁)					
≤60	39	5(12.8)	3.221	8(20.5)	1.316
>60	58	1(1.7)		18(31.0)	
吸烟状况					
否	41	5(12.2)	2.808	17(41.5)	7.779**
是	56	1(1.8)		9(16.1)	
病理类型					
腺癌	73	6(8.2)	0.925	24(32.9)	5.546*
鳞癌	24	0		2(8.3)	

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

**2.3 生存分析** 本研究截至 2014 年 4 月 30 日，共有 5 例失访，失访率为 5.2%，其中包括 1 例 EGFR 基因突变，4 例既无 EGFR 基因突变又无 EML4-ALK 基因融合，其余均有完整随访资料。

**2.3.1 EML4-ALK 基因融合对患者预后的影响** EML4-ALK 基因阴性患者中位总生存期(overall survival, OS)为 16.2(95%CI: 14.3~18.2)个月，平均生存期为(14.6±1.8)个月；EML4-ALK 基因阳性患者中位 OS 为 17.3(95%CI: 9.6~25.0)个月，平均生存期为(16.7±6.3)个月，EML4-ALK 基因阳性患者与阴性患者间 OS 差异无统计学意义(Log-rank  $\chi^2 = 0.006, P = 0.941$ )，见图 5。

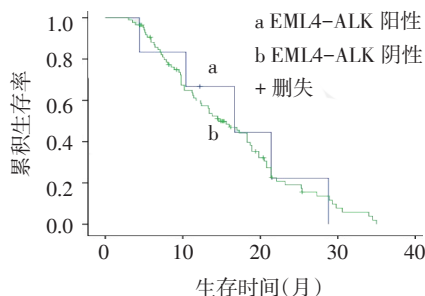


Fig. 5 The correlation between the EML4-ALK fusion and the survival time in Uyur patients with stage IV NSCLC

图 5 EML4-ALK 基因融合与 IV 期维吾尔族 NSCLC 患者生存时间的关系

**2.3.2 EGFR 基因突变对患者预后的影响** EGFR 野生型患者中位 OS 为 15.8(95%CI: 13.6~18.0)个月，平均生存期为(14.6±1.1)个月；EGFR 基因突变患者中位 OS 为 17.5(95%CI: 14.0~21.1)个月，平均生存期为(17.3±1.8)个月，EGFR 基因突变患者与 EGFR 野生型患者 OS 差异无统计学意义(Log-rank  $\chi^2 = 0.265, P = 0.607$ )，见图 6。

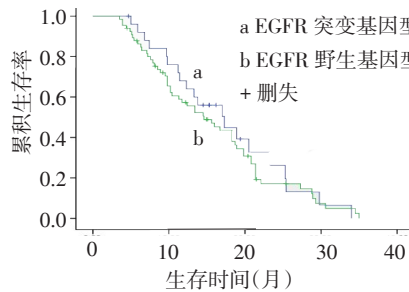


Fig. 6 The correlation between the EGFR mutations and the survival time in Uyur patients with stage IV NSCLC

图 6 EGFR 基因突变与 IV 期维吾尔族 NSCLC 患者生存时间的关系

**2.3.3 EGFR/EML4-ALK 综合突变对患者预后的影响** 考虑 EML4-ALK 基因阳性对 EGFR 基因野生型及 EGFR 突变基因型对 EML4-ALK 基因阴性的

影响,将 92 例有完整随访资料的患者分为 EGFR 突变型、EML4-ALK 阳性和 EML4-ALK 阴性+EGFR 野生型 3 组进行生存分析,EGFR 突变型组患者中位 OS 为 17.7(95%CI:13.8~21.0)个月,平均生存期为(17.0±2.6)个月;EML4-ALK 阳性组患者中位 OS 为 17.3(95%CI:9.6~25.0)个月,平均生存期为(16.7±6.3)个月,EML4-ALK 阴性+EGFR 野生型组患者中位 OS 为 16.2(95%CI:14.4~18.1)个月;平均生存期为(15.6±1.7)个月,3 组间 OS 差异无统计学意义(Log-rank  $\chi^2=0.178, P=0.915$ ),见图 7。

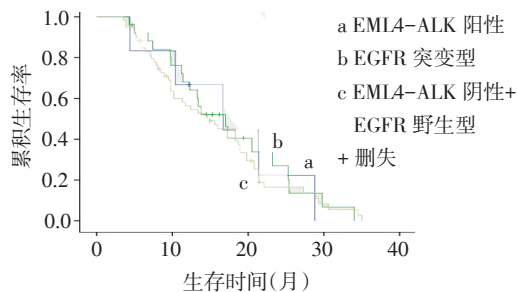


Fig. 7 The correlation between EGFR mutation, EML4-ALK fusion, and EML4-ALK negative+EGFR wild-type, and the survival time in patients with NSCLC

图 7 EGFR 基因突变、EML4-ALK 基因融合及 EML4-ALK 阴性+EGFR 野生型与 IV 期维吾尔族 NSCLC 患者生存时间的关系

### 3 讨论

EGFR 的表达能激活下游重要的信号通路,从而导致细胞增殖、存活、转移及血管生成等,因此在关于 NSCLC 的研究中,EGFR 一直是一个热点。相关研究显示,EGFR 基因突变在亚裔 NSCLC 中约占 30%~40%,在西方高加索人人群中约占 10%<sup>[7]</sup>。本研究中发现 EGFR 基因突变率为 26.8%,低于亚裔人群而又高于西方人群,可能与不同种族之间突变率存在差异有关,但也有研究表明维吾尔族人群 EGFR 基因突变率与西方高加索人种突变率相似<sup>[8]</sup>,与本研究略有出入,可能与入组样本量较小有关。本研究发现在 IV 期维吾尔族 NSCLC 中,女性、腺癌及不吸烟的患者 EGFR 基因突变较多见,与此前多项研究一致<sup>[9-10]</sup>。融合蛋白 EML4-ALK 是通过 EML4 和 ALK 两个基因片段倒位融合所表达,这种融合基因能通过 PI3K-AKT、MAPK 和 JAK/STAT 途径导致肿瘤的发生。既往研究显示在未经选择的 NSCLC 患者中 EML4-ALK 融合基因的发生率约为 0.5%~11.6%<sup>[11]</sup>。本研究中 EML4-ALK 基因融合发生率处于相关研究报告范围的中间偏高水平,明显高于西方高加索人的 0.4%~2.7%<sup>[11]</sup>,这可能与本研究样本量较小及全部均为 IV 期患者有关。有研究表

明 III、IV 期 NSCLC 患者 EML4-ALK 基因融合比例明显高于 I、II 期患者<sup>[12]</sup>。另有研究发现 EML4-ALK 基因融合更容易出现在既往少量或无吸烟史和年轻的患者,其病理类型多为腺癌,以腺泡癌和印戒细胞癌多见,且不会与 EGFR 和 KRAS 基因突变同时出现<sup>[13]</sup>。本研究结果却提示 EML4-ALK 基因阳性率在不同性别、年龄、是否吸烟、不同病理类型的 IV 期维吾尔族 NSCLC 患者中无明显差异,与上述研究报道有所差异,这可能与不同种族及 EML4-ALK 基因阳性比例在 NSCLC 人群中所占比例较低,以至于入组的研究病例数较少有关。本研究同样发现不存在 EGFR 基因突变合并 EML4-ALK 基因融合的患者,与上述研究相吻合。

目前已有足够的证据表明 EGFR 基因突变可作为 EGFR-TKIs 有效性的预测因子<sup>[2-3]</sup>,但对生存的影响尚不能明确。为排除 NSCLC 患者临床分期对预后的影响,本研究均选取 IV 期 NSCLC 患者,同时排除了 EGFR-TKIs 治疗的影响,使 EGFR 对预后的影响分析更为直接而准确。EGFR 突变基因型与野生基因型患者的中位生存时间差异无统计学意义,因此在 IV 期维吾尔族 NSCLC 中,EGFR 基因突变尚不能作为独立的预后影响因素。这与多数报道一致。Ayyoub 等<sup>[14]</sup>针对 EGFR、KRAS 基因突变与生存的关系进行了一项大规模的生存分析,其结果并未显示出 EGFR 基因突变的患者生存时间延长。亦有研究发现手术切除的 296 例 I~III 期 NSCLC 患者中(排除术前术后采用 EGFR-TKIs 治疗者),发生 EGFR 突变患者的 3 年 OS 优于 EGFR 野生型患者,可见 EGFR 突变是良好的预后因子<sup>[14]</sup>。

自 Soda 等<sup>[15]</sup>首次在 NSCLC 患者中发现新的融合基因 EML4-ALK 后,大多数研究的重点在于 EML4-ALK 基因融合与 NSCLC 患者临床特征的关系,而该基因对维吾尔族人群 NSCLC 患者长期生存的影响鲜见报道。Shaw<sup>[5]</sup>、Amanda<sup>[16]</sup>两位学者在 2011、2014 年先后报道 EML4-ALK 融合基因并非 NSCLC 患者的独立预后因子。上述两项研究中入组的研究对象均为欧洲白种人群,而本研究排除 ALK-TKIs 影响后 EML4-ALK 基因阳性与阴性患者 OS 差异无统计学意义。因此,在 IV 期维吾尔族 NSCLC 患者中,EML4-ALK 融合基因突变与否同样不能作为独立的预后影响因素。同时本研究排除了 EML4-ALK 基因阳性对 EGFR 基因野生型及 EGFR 突变基因型对 EML4-ALK 基因阴性的影响,不论是 EGFR 突变基因还是 EML4-ALK 融合基因仍然不能作为判断 IV 期维吾尔族 NSCLC 患者预后的影响

因素。但也可能是由于样本量较小,且 EML4-ALK 融合基因突变率本身较低,使得研究中的 EML4-ALK 融合基因患者较少,此外 2 组间确诊后治疗方案及一般情况不尽相同也会对结果造成影响,有待进一步验证。

#### 参考文献

- [1] Yu Y, Xu X, Du Z, et al. Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(5): 1265-1275. doi: 10.1007/s00280-012-1833-y.
- [2] Ayyoub M, Memeo L, Alvarez Z, et al. Assessment of MAGE-A expression in resected non-small cell lung cancer in relation to clinicopathologic features and mutational status of EGFR and KRAS[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(10): 943-948. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0211.
- [3] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Modern treatments in advanced non-small-cell lung cancer: temporal trends and effect on survival. A French Population-Based Study[J]. *N Engl J Med*, 2015, 361(10): 947-957. doi: 10.1016/j.cllc.2015.05.001.
- [4] Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epithelial growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 8919-8923.
- [5] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 1004-1012. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70232-7.
- [6] Wang ZJ, Zhang XC, Bai H, et al. EML4-ALK Rearrangement and its clinical significance in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncology*, 2012, 83(3): 248-256. doi: 10.1159/000341381.
- [7] Kris MG, Johanson BE, Kwiatkowski DJ, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1 000 patients with lung adenocarcinoma: the NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC), 2011[C]. ASCO Annual Meeting, 2011.
- [8] Zhang Y, Ma L, Shan L. Relationship between mutations of epidermal growth factor receptor gene and clinicopathological features of non-small cell lung cancer in Uyghur patients[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2013, 28(5): 469-472. [张琰, 马玲, 单莉. 新疆维吾尔族非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变与临床病理特征的关系[J]. *实用肿瘤杂志*, 2013, 28(5): 469-472].
- [9] Heymach JV, Lockwood SJ, Herbst RS, et al. EGFR biomarkers predict benefit from vandetanib in combination with docetaxel in a randomized phase III study of second-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1941-1948. doi: 10.1093/annonc/mdu269.
- [10] Zhang Q, Dai HH, Dong HY, et al. EGFR mutations and clinical outcomes of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(3): 339-345. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.06.011.
- [11] Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(2): 661-670. doi: 10.2353/ajpath.2009.080755.
- [12] Wang M, Yang JY, Li JC, et al. Expression of EML4-ALK in non-small cell lung cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2013, 18(8): 688-690. [王梦, 杨继元, 李军川, 等. EML4-ALK 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(8): 688-690].
- [13] Rodig SJ, Mino KM, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16): 5216-5223. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0802.
- [14] Sun LW, Ren XB. Efficacy analysis on arterial interventional therapy combined with erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer with brain metastasis[J]. *Tianjin Med J*, 2014, 42(3): 271-274. [孙立伟, 任秀宝. 动脉灌注介入联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌合并脑转移疗效分析[J]. *天津医药*, 2014, 42(3): 271-274]. doi: 10.3969/j.issn.0253-9896.2014.03.024.
- [15] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 545-566.
- [16] Amanda LH, Martin E, Fernando G, et al. Preselection based on clinical characteristics in German Non-Small-Cell lung cancer patients screened for EML4-ALK Translocation[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9: 109-113. doi: 10.1097/JTO.0000000000000043.

(2015-05-08 收稿 2015-07-07 修回)

(本文编辑 李国琪)