

网络出版时间: 2017-3-21 13:44 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170321.1344.014.html>

◇ 临床医学研究 ◇

## 非小细胞肺癌患者 *eml4-alk* 基因检测及 *eml4-alk* 阳性患者临床特征分析

符 萌<sup>1</sup>, 冷再君<sup>1</sup>, 李传应<sup>2</sup>, 侯丹阳<sup>3</sup>, 邵 璐<sup>4</sup>, 张安莉<sup>2</sup>, 操乐杰<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨棘皮动物微管相关蛋白 4 (*eml4*) 与间变性淋巴瘤激酶 (*alk*) 融合基因阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的检测、临床特征、治疗、预后以及与 *egfr*、*kras*、*braf* 基因表达情况之间的联系。方法 选取 190 例 NSCLC 患者石蜡包埋 (FFPE) 标本, 采用免疫组化 (IHC) 法进行 *eml4-alk* 融合基因阳性 NSCLC 患者 (*eml4-alk* + NSCLC) 筛选, 对于 IHC 阳性的标本使用反转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测验证。收集整理 *eml4-alk* + NSCLC 的临床资料, 并对其随访; 对所有患者标本采用 RT-PCR 法进行 *egfr*、*kras*、*braf* 突变检测。结果

190 例 NSCLC 患者中, 经 IHC 筛查及 RT-PCR 确诊, 共检出 17 例 *eml4-alk* + NSCLC, 其中手术标本最多, 占 47.1% (8/17) ( $\chi^2 = 25.999, P = 0.000$ ), < 60 岁的占 76.5% (13/17) ( $\chi^2 = 5.813, P = 0.016$ )。未显示 *eml4-alk* 融合基因与 *egfr*、*kras* 或 *braf* 突变同时出现的患者。在手术患者 I 期末显示 *eml4-alk* 阳性肺癌, 在 II ~ III a 期检出 8 例 *eml4-alk* 阳性肺癌, 经术后化疗 25% (2/8) 复发, 2 年生存率为 100%。9 例晚期 *eml4-alk* 阳性肺癌患者化疗有效率低 (4 疗程化疗后仅 12.5% 缓解), 已有 5 例死亡。一线化疗后病情稳定或缓解的患者维持阶段口服克唑替尼的客观缓解率 (ORR) 与疾病控制率 (DCR) 分别达 50%、100%。多线治疗进展患者三线口服克唑替尼 2 个月 ORR 与 DCR 仍可达 33.3%、66.7%。结论 通过 IHC 筛查及随后 RT-PCR 可在各种病理标本中有效检出 *eml4-alk* + NSCLC, 其临床特征为 < 60 岁的患者多见, 而与性别、吸烟史等其他特征无明显关联。能够手术的较早期 (II ~ III a 期) *eml4-alk* + NSCLC, 接受术后辅助化疗预后较好; 晚期患者一线化疗后病情稳定或缓解患者口服克唑替尼疗效较好。经多线治疗后使用克唑替尼仍然可提高其 ORR 及 DCR, 但获益有限。

**关键词** 肺肿瘤; 非小细胞肺癌; *eml4-alk* 融合基因; 间变淋

巴瘤激酶; 逆转录特异引物双扩增实时 PCR 技术; 免疫组化  
中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)04-0528-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.04.014

近年来, 棘皮动物微管结合样蛋白 4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4 *eml4*) 与间变淋巴瘤 (anaplastic lymphoma kinase *alk*) 融合基因逐步成为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者靶向驱动基因与靶向治疗的热点。同时, 随着肺癌靶向治疗的靶点不断被发现和证实, 以及相应的靶向药物的上市, 在临床实践中, 对 NSCLC 患者进行 *eml4-alk* 融合基因、*egfr*、*kras*、*braf* 突变多基因联合检测, 对于研究显示驱动基因之间的联系, 进一步提高个体化治疗, 最大程度地延长患者的生存期, 改善患者的生存质量, 适应肺癌精准医学的要求有重大的意义。该研究检测 *eml4-alk* 融合基因并总结其临床特征, 对于及时发现和诊断 *eml4-alk* + NSCLC 及其治疗方案的选择, 具有重要的临床意义。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集 2012 年 10 月 ~ 2016 年 3 月在安徽省立医院诊断和住院治疗的 NSCLC 患者 190 例, 年龄 20 ~ 86 岁, 收集整理其存档病理石蜡标本及临床资料, 并进行随访, 中位随访时间 23.3 个月。肺癌的病理分型诊断参照文献<sup>[1]</sup>发表的肺癌国际多学科分类标准, 每例标本的病理组织学诊断均由 2 位病理科医师重新复核, 并确定肿瘤百分比不能少于 10%。190 例患者临床特征见表 1。

**1.2 主要试剂及仪器** 福尔马林固定石蜡包埋组织 (formalin-fixed and paraffin-embedded, FFPE) 样品 DNA 分离提取试剂盒、人类 *eml4-alk* 融合基因检测试剂盒、人类 *egfr* 基因 21 种突变检测试剂盒、人类 *kras* 基因 7 种突变检测试剂盒、人类 *braf* 基因 V600E 突变检测试剂盒均购自厦门艾德公司; 实时

2016-12-12 接收

基金项目: 安徽省卫生厅医学科研课题计划项目 (编号: 13ZC001);  
安徽省科技攻关计划项目 (编号: 1301042216)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院<sup>1</sup> 呼吸内科、<sup>2</sup> 病理科, 合肥  
230001

<sup>3</sup> 阜阳市第二人民医院呼吸内科, 阜阳 236015

<sup>4</sup> 蚌埠医学院第二附属医院呼吸内科, 蚌埠 233000

作者简介: 符 萌, 男, 硕士研究生;

操乐杰, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: sycaolejie@163.com

表1 190例NSCLC患者基线及临床特征统计

临床病理特征	n(%)
年龄(岁)	
<60	92(48.4)
≥60	98(51.6)
性别	
男	96(50.5)
女	94(49.5)
吸烟史	
从不	109(57.4)
≤10年	25(13.1)
>10年	56(29.5)
肿瘤分期	
I	3(1.6)
II	47(24.7)
III A	44(23.2)
III B	22(11.6)
IV	74(38.9)
病理类型	
腺癌	175(92.1)
鳞癌	10(5.2)
腺鳞癌	2(1.1)
肉瘤样癌	1(0.5)
神经内分泌癌	2(1.1)
标本类型	
手术	104(54.7)
气管镜	61(32.2)
肺穿刺	6(3.1)
淋巴结活检	6(3.1)
脱落细胞学沉渣包埋	11(5.8)
罕见转移灶穿刺标本*	2(1.1)

\* 2例患者为罕见转移灶活检确诊,分别为胸壁包块、拇指包块,免疫组化均提示肺来源

PCR扩增仪ABI7500购自美国应用生物公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 免疫组化法(IHC)** 对所有样本使用IHC法筛查是否存在*eml4-alk*融合基因表达,根据本课题组前期研究成果,采用H-score评分,结果显示分值为0时*eml4-alk*融合基因可判读为阴性<sup>[2]</sup>,对于IHC评分>0的患者,需进一步行RT-PCR基因检测验证是否存在*eml4-alk*融合基因。

**1.3.2 RT-PCR法** 对于IHC评分>0的NSCLC患者样本进行*eml4-alk*融合基因的RT-PCR检测,对所有样本进行*egfr*、*kras*、*braf*基因检测。具体步骤:①DNA的提取:每例标本均经病理科医师处理为切片7 μm 5张,二甲苯脱蜡,无水乙醇置换二甲苯,金属浴锅蒸干无水乙醇。应用FFPE样品RNA/DNA共分离试剂盒严格按照操作说明书提取DNA、RNA。应用SMA4 000超微量紫外分光光度计(AmyDx北京仪器有限公司)检测所提取DNA浓

度和纯度(质控浓度介于60~300 ng/μl,纯度CD260/CD280介于1.81~2.14,如质控不合格,则重新提取DNA)。对提取的DNA使用相应的试剂盒进行*egfr*、*kras*、*braf*基因检测;对提取的RNA经逆转录形成单链cDNA,使用*eml4-alk*融合基因检测试剂盒进行检测,具体操作步骤严格按试剂盒说明书进行。检测均使用Applied Biosystems 7500 real-time PCR扩增系统(美国应用生物公司)进行RT-PCR检测,PCR扩增顺序:93℃、2 min;93℃、45 s,55℃、60 s,10个循环;93℃、30 s,55℃、45 s,30个循环进行扩增,每批样本检测过程中,均加入阳性、阴性对照质控,如质控不合格需重新进行检测。

**1.4 疗效评价** 疗效评价以RECIST实体瘤评价标准为参照<sup>[3]</sup>:完全缓解(complete response,CR)即病灶全部消失;部分缓解(partial response,PR)即基线病灶最大径之和减少>30%;疾病进展(progressive disease,PD)即基线病灶最大径之和增加>20%;稳定(stable disease,SD)即基线病灶最大径之和的变化介于RR和PD之间。客观缓解率(objective response rate,ORR)=CR率+PR率,疾病控制率(disease control rate,DCR)=CR率+PR率+SD率。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 17.0软件进行统计学处理。组间率的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对于患者生存及治疗情况使用Kaplan-Meier法和Cox比例风险模型进行分析。

## 2 结果

**2.1 *eml4-alk*、*egfr*、*kras*及*braf*基因阳性率** 本研究190例以腺癌为主的NSCLC患者中,使用IHC法共检出24例*eml4-alk*阳性患者,检出率为12.6%。经RT-PCR法验证,最终17例患者确诊为*eml4-alk*融合基因阳性,检出率为8.9%。同时,经RT-PCR法检出*egfr*、*kras*、*braf*突变阳性患者检出率分别为45.3%、12.1%、1.1%。提示以腺癌为主的本地区肺癌驱动基因检出率从高到低分别为*egfr*、*kras*、*alk*及*braf*,未显示同时出现多驱动基因异常情况,见表2。

**2.2 *eml4-alk*融合基因阳性患者临床特征** 对其临床特征进行统计学分析显示,*eml4-alk*融合基因阳性患者中,年龄方面:76%为<60岁的患者,32~72岁,中位年龄54岁,明显多于年龄>60岁患者,差异有统计学意义( $\chi^2=5.813$ , $P=0.016$ );性别方

表2 190例 NSCLC 患者临床病理特征与 *eml4-alk* 融合基因的关系 [n( % )]

临床特征	n	IHC +		IHC -	χ <sup>2</sup> 值	P 值
		RT-PCR +	RT-PCR -			
年龄(岁)					5.813	0.016
<60	92(48.4)	13(6.8)	3(1.6)	76(40.0)		
≥60	98(51.6)	4(2.1)	4(2.1)	90(47.4)		
性别					3.094	0.079
男	96(50.5)	5(2.6)	5(2.6)	86(45.3)		
女	94(49.5)	12(6.3)	2(1.1)	80(42.1)		
吸烟史					2.296	0.355
从不	109(57.4)	13(6.8)	4(2.1)	92(48.4)		
≤10年	25(13.2)	1(0.5)	1(0.5)	23(12.1)		
>10年	56(29.4)	3(1.6)	2(1.1)	51(26.8)		
其他驱动基因					-	-
EGFR 突变型	86(45.3)	0(0)	1(0.5)	85(44.7)		
KRAS 突变型	23(12.1)	0(0)	1(0.5)	22(11.6)		
BRAF 突变型	2(1.1)	0(0)	0(0)	2(1.1)		
肿瘤分期					3.293	0.343
I	3(1.6)	0(0)	3(1.6)	0(0)		
II	47(24.7)	2(1.1)	2(1.1)	43(22.6)		
III A	44(23.2)	4(2.1)	2(1.1)	38(20.0)		
III B	22(11.6)	4(2.1)	0(0)	18(9.5)		
IV	74(38.9)	7(3.7)	0(0)	67(35.3)		
组织学类型					0.688	0.407
腺癌	175(92.1)	17(8.9)	7(3.7)	151(79.5)		
非腺癌	15(7.9)	0(0)	0(0)	15(7.9)		
标本类型					25.999	0.000
手术	104(51.1)	8(4.2)	5(2.6)	91(48.1)		
气管镜	61(32.1)	2(1.1)	2(1.1)	57(30.0)		
肺穿刺	6(3.2)	2(1.1)	0(0)	4(2.1)		
淋巴结活检	6(2.6)	5(2.6)	0(0)	1(0.5)		
脱落细胞学	11(5.8)	0(0)	0(0)	11(5.8)		
罕见转移灶*	2(1.1)	0(0)	0(0)	2(1.1)		
采取治疗					25.278	0.000
手术	97(51.1)	8(4.2)	5(2.6)	84(44.2)		
只进行化疗	88(46.3)	4(2.1)	2(1.1)	82(43.2)		
一线化疗后靶向维持	2(1.1)	2(1.1)	0(0)	0(0)		
三线靶向治疗	3(1.6)	3(1.6)	0(0)	0(0)		

\* 2例患者为罕见转移灶活检确诊,分别为胸壁包块、拇指包块,免疫组化均提示肺来源

面:女性患者占 70.6%,多于男性患者,两者之间差异无统计学意义;吸烟史方面:76%患者无吸烟史,但与有吸烟史的患者之间差异无统计学意义;肿瘤分期方面:IV期的患者占 41%,其中有 4例患者诊断时已经出现骨转移,有 1例患者同时出现脑转移和骨转移,但各分期之间差异无统计学意义。另外,由于 *eml4-alk* 融合基因检测需提取肿瘤细胞中的 RNA,逆转录为 cDNA 后进行检测,故对标本质量要求较高,使用手术标本等大标本或新鲜活检标本进行检测,检出率更高,结果更为可靠 ( $P=0.000$ ),见表 2。手术患者病理学分级中,实体型为主浸润性腺癌占 50%(4/8)。非手术患者病理学分级中,低分化腺癌占 78%(7/9),见表 3。

表3 17例 *eml4-alk* 阳性患者病理学分级

项目	病理学分级	n( % )
手术患者 8 例	浸润性腺癌	
	实体型为主	4(50.0)
	贴壁状为主	2(25.0)
	腺泡样为主	1(12.5)
非手术患者 9 例	黏液/非黏液混合性	1(12.5)
	低分化腺癌	7(77.8)
	中-低分化腺癌	1(11.1)
	中分化腺癌	1(11.1)

2.3 *eml4-alk* 阳性非手术患者疗效统计 在 17例患者中非手术患者有 9例,均接受了化疗。一线化疗 2个疗程后 3例疗效为 PR,5例疗效为 SD,1例发生 PD。一线化疗 4个疗程后 1例疗效维持 PR,4

例疗效维持 SD 3 例发生 PD。一线化疗 2 个疗程后 ORR 为 33.3% ,DCR 为 88.9% ;一线化疗 4 个疗程后 ORR、DCR 均降低 ,分别为 12.5%、62.5% (表 4)。一线化疗中位 PFS 为 6.1 个月。3 例患者在一 线化疗 PD 后 ,立即换用二线化疗方案 ,但病情继续 进展 ,一般情况较差 ,均在 1 个疗程后三线使用克唑 替尼治疗 ,另有 2 例患者在一 线化疗有效后使用克 唑替尼进行维持治疗。靶向治疗 1 个月后 ORR 和 DCR 分别为 60%、100% ,靶向治疗 2 个月后 ORR 和 DCR 分别为 40%、80% (表 5)。维持治疗的患者 1 例靶向治疗疗效维持 PR 已达 11.6 个月 ,另外 1 例 患者疗效仍然维持 PR (3.2 个月)。三线治疗 3 例患 者分别在靶向治疗 2.7、3.0、5.2 个月后 PD ,进而死 亡 ,提示三线使用克唑替尼 ,虽然可以改善有效率 , 但维持时间较短。

表 4 非手术 *eml4-alk* 阳性患者一线化疗疗效统计

疗效	一线化疗 2 个疗程后		一线化疗 4 个疗程后	
	n*	%	n	%
CR	0	0	0	0
PR	3	33.3	1	12.5
SD	5	55.6	4	50.0
PD	1	11.1	3	37.5
ORR	-	33.3	-	12.5
DCR	-	88.9	-	62.5

\* 1 例患者一线化疗 2 个疗程后 PD ,进而死亡 ,故一线化疗后面 2 个疗程患者总数为 8 例

表 5 5 例 *eml4-alk* 阳性患者靶向治疗疗效统计

疗效	靶向治疗 1 个月后		靶向治疗 2 个月后	
	n	%	n	%
CR	0	0	0	0
PR	3	60	2	40
SD	2	40	2	40
PD	0	0	1	20
ORR	-	60	-	40
DCR	-	100	-	80

**2.4 *eml4-alk* 阳性手术患者疗效统计** 8 例患者 手术治疗 ,术后 5 例接受术后辅助化疗。随访结束 时 ,手术组 8 例患者中有 2 例分别在术后 9.6、31.9 个月发生肿瘤复发 ,术后分期分别为 IIIA 和 IIIB 期 ,目前此 2 例患者均在接受化疗 ,体力状况评分均 为 2 分 ,其余患者目前没有肿瘤复发的征象。

**2.5 *eml4-alk* 阳性患者的生存情况** 17 例 *eml4-alk* 融合基因阳性患者的随访时间为 1.7 ~ 44.0 个月 ,中位随访时间为 23.3 个月。将患者分为手术组 (8 例) 和非手术组 (9 例) 进行比较。手术组预后良

好 2 年生存率达 100% ,5 年生存率有待进一步随 访统计(部分患者未达随访时间)。非手术组已有 5 例患者死亡。使用 Kaplan-Meier 法进行分析 ,手术 组患者的生存优于非手术组患者 ,两组患者的生存 之间差异有统计学意义 ( $P=0.014$ ) ;将非手术治疗 的 9 例患者分为单纯化疗组 (4 例) 和化疗 + 靶向治 疗组 (5 例) 进行比较。单纯化疗组患者中有 2 例分 别于 1.7、5.7 个月后死亡。化疗 + 靶向治疗组患者 使用克唑替尼治疗情况为:2 例是化疗获益后采用 克唑替尼维持治疗 ,目前仍然维持缓解;3 例是二 线化疗进展后三线使用克唑替尼治疗 ,仍可使患者 获得短期缓解并改善生活质量 ,但 2 例分别于 2.7、 5.2 个月后死于缓解后再次进展 ,1 例于 3.2 个月 后死于肺栓塞并发症。使用 Kaplan-Meier 法进行分 析 ,单纯化疗组和化疗 + 靶向治疗组两组患者的生 存之间差异无统计学意义。

### 3 讨论

无论使用 IHC 法通过检测 ALK 蛋白来诊断 *eml4-alk* 融合基因状态 ,或者使用 RT-PCR 法通过肿 瘤组织提取的 RNA 诊断 ,均对用于 *eml4-alk* 融合基 因检测的标本质量要求较高 ,根据本研究结果 ,组织 学大标本及新鲜活检标本为肺癌基因检测的理想标 本 ,其肿瘤细胞含量较多 ,对于检测方法的选择无特 殊的限制。其他可用于检测的标本为细胞学样本和 血液样本 ,但对于血液样本用于 *eml4-alk* 融合基因 检测的可行性 ,仍处于研究阶段。根据本课题组前 期研究<sup>[2]</sup>显示 *alk*-IHC 3+ 时 ,RT-PCR 检测符合率 分别为 100%。目前安徽医科大学附属省立医院已 对 NSCLC 患者组织标本常规进行 *alk*-IHC 筛查 ,如 *alk*-IHC 结果为阳性 ,则进行 *eml4-alk* 法验证。IHC 方法由于其操作简单、判读相对简单、费用较低、报 告周期较短 ,所以 *alk*-IHC 可作为大范围常规筛查 的手段。

钟山等<sup>[4]</sup>采用特异引物即时荧光 PCR 法研究 了 268 例 NSCLC 患者手术标本 *eml4-alk* 融合基因 情况 ,其 *eml4-alk* 融合基因阳性率为 4.1% ,与性 别、吸烟史及组织学分型无明显关系。本研究中 190 例 NSCLC 患者进行统计学分析 ,显示 *eml4-alk* 融合基因的阳性率达 8.9% ,高于前述报道<sup>[4]</sup> ,可能 与本研究选择的患者绝大部分是腺癌有关。本研究 在性别、吸烟状态及组织学分型之间差异无统计学 意义的研究结果与文献<sup>[4]</sup>符合。

在年龄和肿瘤 TNM 分期方面 ,本研究显示 < 60

岁患者检出率更高(6.8% vs 2.1%) ,差异有统计学意义。早期和晚期患者出现 *eml4-alk* 融合基因检出率分别为 3.7%、1.1% ,但差异无统计学意义。提示在筛选 *eml4-alk* 融合基因阳性的患者时 ,应该重视 <60 岁 NSCLC 患者 ,不论分期及组织学分型 ,明确为 NSCLC 诊断后 应行 IHC、RT-PCR 检测常规筛查 *eml4-alk* 融合基因 ,有重要的临床意义。

目前克唑替尼是 *eml4-alk* + 晚期 NSCLC 的一线靶向治疗药 ,是一种通过抑制以 *alk*、*ros1*、*c-met* 为靶点的酪氨酸激酶抑制剂( tyrosine-kinase inhibitor , TKI) 。克唑替尼可以明显改善 *eml4-alk* + NSCLC 患者的预后 ,其 ORR 可达 60% ,中位无进展生存期可达 9.7 个月 ,总生存率( overall survival ,OS) 可显著延长至 29.6 个月<sup>[5]</sup>。但克唑替尼和其他 TKIs 一样 ,也存在耐药问题 ,有研究<sup>[6]</sup> 显示约 40% 的 *alk* 重排阳性的患者对克唑替尼原发性耐药 ,即使初始对克唑替尼治疗敏感的患者也最终在 12 个月范围内对其产生继发性耐药。本研究非手术治疗的 9 例患者均使用了化疗 ,一线化疗中位 PFS 为 6.1 个月。3 例患者在一、二线化疗 PD 后 ,均在三线使用克唑替尼治疗 ,另有 2 例患者在一线化疗有效后使用克唑替尼进行维持治疗 ,克唑替尼治疗 ORR 为 80%。一线维持 2 例患者疗效非常好 ,治疗疗效维持 PR 已分别达 3.2 个月和 11.6 个月。另外 3 例患者三线使用靶向治疗后虽然缓解获益 ,但 2 例患者仅在短期维持后死亡 ,另外 1 例口服克唑替尼维持 PR 5.2 个月 ,发生肺栓塞死亡。对于这 2 例患者三线克唑替尼治疗病情缓解后有很快进展的情况值得进一步基因状态分析 ,了解其快速进展原因。克唑替尼继发耐药机制可能与点突变如 C1156Y、L1196M 影响基因融合有关 ,亦可能与激活旁路信号传导、*eml4-alk* 融合基因拷贝数增加有关<sup>[7]</sup>。*eml4-alk* 融

合基因阳性患者能够手术的 II-III a 期患者 ,手术加上术后辅助化疗预后良好。

由于 *eml4-alk* 融合基因在 NSCLC 患者中总体阳性率较低、*eml4-alk* 融合基因靶向治疗药物费用昂贵 部分患者未能及时选用等原因 ,导致靶向治疗样本量有限 患者接受治疗的种类和方案不统一 ,尚不能完整总结 *eml4-alk* + NSCLC 患者治疗与预后的关系 ,有待于后续大样本临床研究提供更高级别的循证医学证据 ,但本研究为本地区 *eml4-alk* + NSCLC 的诊疗提供了一定的客观依据。

### 参考文献

- [1] Trais W D ,Brambilla E ,Noguchi M ,et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol ,2011 6(2) : 244 -85.
- [2] 侯丹阳 邵璐 徐傲 等. 免疫组化检测非小细胞肺癌 ALK 融合基因表达异常[J]. 临床与实验病理学杂志 ,2015 ,31(5) :542 -7.
- [3] Lohse I ,Cao P ,Ibrahimov E ,et al. Abstract A106: BRCA mutation sensitizes pancreatic tumors to treatment with cisplatin[J]. Cancer Res ,2015 ,75(13 Suppl) : A106.
- [4] 钟山 张海萍 郑捷 等. 非小细胞肺癌患者 *eml4-alk* 融合基因检测及其与临床病理特征的关系[J]. 中华病理学杂志 ,2013 42(4) :252 -6.
- [5] Camidge D R ,Bang Y J ,Kwak E L , et al. Activity and safety of crizotinib in patients with *alk*-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. Lancet Oncol 2012 ,13(10) : 1011 -9.
- [6] Doebele R C ,Pilling A B ,Aisner D L ,et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with *alk* gene rearranged non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res ,2012 ,18(5) : 1472 -82.
- [7] Steuer C E , Ramalingam S S. ALK-positive non-small cell lung cancer: mechanisms of resistance and emerging treatment options [J]. Cancer ,2014 ,120(16) :2392 -402.

## Detection of *eml4-alk* fusion gene and analysis of its clinical features in NSCLC patients with *eml4-alk* fusion gene

Fu Meng<sup>1</sup> ,Leng Zaijun<sup>1</sup> ,Li Chuanying<sup>2</sup> ,et al

(<sup>1</sup>Dept of Respiratory ,<sup>2</sup>Dept of Pathology ,The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230001)

**Abstract Objective** To explore the detection , clinical features , treatment and prognosis of non-small cell lung cancer ( NSCLC) patients with echinoderm microtubule associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase ( *eml4-alk*) fusion gene positive and to analyze the relationship between the expression on *eml4-alk* fusion gene and *egfr* , *kras* or *braf* mutation. **Methods** Immunohistochemical ( IHC) method was used to detect *eml4-alk* fusion

网络出版时间: 2017-3-21 13:44 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170321.1344.015.html>

## 强化 CURB 和 CURB-65 对社区获得性肺炎的预后价值分析

谈媛媛, 张泓

**摘要** 目的 探讨强化 CURB 和 CURB-65 评分对社区获得性肺炎的预后价值。方法 采用回顾性研究的方法, 选取 555 例社区获得性肺炎患者, 根据患者 28 d 的转归将其分为治疗有效组(共 510 例, 其中痊愈 57 例, 好转出院 453 例)和无效组(共 45 例, 其中 28 d 未好转放弃治疗者 30 例, 死亡 15 例); 两组分别利用强化 CURB 和 CURB-65 评分评估患者预后, 比较两种评分预测患者病情及预后的敏感性和特异性。结果 有效组患者年龄和住院时间以及合并慢性基础疾病均明显低于无效组 ( $P < 0.05$ ); 无效组强化 CURB 及 CURB-65 评分均明显升高, 与有效组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 强化 CURB 评分对社区获得性肺炎的预后分析具有良好的敏感性, 而 CURB-65 评分具有较好的特异性。结论 强化 CURB 和 CURB-65 评分可以有效判断社区获得性肺炎患者的病情严重程度, 用于指导临床治疗。两种评分指标相结合对评估患者的病情及预后具有一定的临床应

用价值。

**关键词** 强化 CURB 评分; CURB-65; 社区获得性肺炎; 预后  
中图分类号 R 563.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)04-0533-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.04.015

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 指人处于医院外也就是社区环境中, 人的机体受到环境中的微生物感染从而发生的肺炎<sup>[1-2]</sup>。CAP 发生率高, 病死率并未下降。目前已经存在几种肺炎评分系统, 其中最常用的两种 CAP 的严重程度评价系统是肺炎严重度指数 (pneumonia severity index, PSI)<sup>[3]</sup> 和 CURB-65 评分<sup>[4]</sup>。Abisheganaden et al<sup>[5]</sup> 建立的强化 CURB 模型是在 CURB-65 评分系统的基础上加以强化并将其运用于临床, 强化 CURB 评分系统是在 CURB-65 的基础上添加了一些变量, 包括年龄、脑卒中、实体肿瘤未转移、转移瘤等基础疾病史<sup>[5]</sup>。该研究旨在探讨强化 CURB 和 CURB-65 这两个评分系统对 CAP 的预后价值分析。

2017-01-11 接收

基金项目: 国家临床重点专科建设项目

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院急诊科, 合肥 230022

作者简介: 谈媛媛, 女, 主治医师, 硕士研究生;

张泓, 女, 主任医师, 博士, 副教授, 硕士生导师, 责任作

者, E-mail: zhanghong20070703@163.com

gene expression in formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) specimens of 190 NSCLC patients, and then the IHC-positive specimens were identified by RT-PCR to confirm the gene expression. The clinical data of patients with *eml4-alk* + NSCLC were collected and followed up. The RT-PCR was utilized to detect the *egfr*, *kras* and *braf* of all the 190 specimens. **Results** Among the 190 NSCLC patients, 17 patients with *eml4-alk* fusion gene were detected *eml4-alk* fusion gene. Among them, surgical specimens were the most, accounting for 47.1% (8/17) ( $\chi^2 = 25.999, P = 0.000$ ). Less than 60 years of age accounted for 76.5% (13/17) ( $\chi^2 = 5.813, P = 0.016$ ). Patients who did not show *eml4-alk* fusion gene with *egfr*, *kras* or *braf* mutations simultaneously. 8 cases of *eml4-alk* fusion gene positive patients were detected in stage II-III a, 25% (2/8) recurrence after chemotherapy, the 2-year survival rate was 100%. 9 cases of advanced lung cancer patients with *eml4-alk* fusion gene *eml4-alk* positive had low efficiency in chemotherapy and 5 patients had already dead. There were 5 patients who achieved stable disease or partial response after first-line chemotherapy used Crizotinib as maintenance treatment. Their ORR and DCR was 40% and 80% respectively after they used Crizotinib for 2 months. There were 3 patients who suffered disease progress after multi-line therapies used Crizotinib for 2 months. Their ORR and DCR still can reach 33.3% and 66.7% respectively. **Conclusion** *eml4-alk* fusion gene significantly associates with age, and there is no significant correlation with other characteristics such as gender, smoking history and other characteristic. Crizotinib could increase ORR and DCR after multi-line therapies in NSCLC patients harbor *eml4-alk*.

**Key words** lung neoplasm; non-small-cell lung cancer; *eml4-alk*; anaplastic lymphoma kinase; reverse transcription-polymerase chain reaction; immunohistochemistry