

# 非小细胞肺癌靶向药物治疗相关基因检测的规范建议

王恩华 朱明华 步宏 陈杰 丁彦青 周晓军 梁智勇 张祥宏 孙保存

中华医学会病理学分会胸部疾病学组 国家卫生和计划生育委员会临床病理质控与评价中心分子病理学组  
中国医师协会病理医师分会分子病理学组 中国抗癌协会肿瘤病理学分会分子病理学组

## 一、检测非小细胞肺癌(NSCLC)常见靶向治疗相关基因的意义

肺癌是世界范围内发病率及病死率均居于首位的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,其中 NSCLC 约占 85% 左右。随着对其分子途径探索的逐步深入和相对应的靶向药物的不断出现,给其中的部分晚期患者带来了新的希望。

由于表皮生长因子受体(EGFR)突变率在亚洲人群晚期肺腺癌患者中的发生率高达 50%<sup>[2]</sup>,且已有多个 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)在我国上市并用于临床治疗,已有的“EGFR 突变 NSCLC 治疗之中国共识”<sup>[3]</sup>和“中国 NSCLC 患者 EGFR 基因突变检测专家共识”<sup>[4]</sup>对于检测和治疗 EGFR 突变的 NSCLC 发挥了积极的指导作用。然而,随着相关研究的逐步深入,人们已经认识到除 EGFR 外,间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因和 ROS1 融合基因也分别各自代表了一类具有特定临床与病理特征的 NSCLC 分子亚群,从而为肺癌的治疗提供了新的分子靶点。临床研究表明,以 ALK 和 ROS1 基因改变为靶点的新型靶向药物对相应的 NSCLC 患者疗效显著<sup>[5-6]</sup>。而 c-MET、RET 和 BRAF 在 NSCLC 中的基因改变以及相应的靶向药物的治疗效果等也正在开展积极的研究和评估当中,已有的资料表明,以这些基因改变为靶点的药物同样具有显著的临床疗效<sup>[7-9]</sup>。另一方面,影响靶向治疗效果的耐药基因检

测(如 KRAS 突变)也同样受到了关注。

## 二、NSCLC 常见靶向治疗相关基因的改变

1. EGFR: EGFR 是一种跨膜受体蛋白,与细胞增殖、转移、凋亡等多种信号转导通路相关。EGFR 最常见的突变为外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 点突变,二者均为 EGFR-TKI 的敏感性突变;而外显子 20 的 T790M 突变与 EGFR-TKI 获得性耐药有关<sup>[10]</sup>。罕见突变如外显子 18 的 G719X、外显子 20 的 S768I 和外显子 21 的 L861Q 对 EGFR-TKI 治疗也具有敏感性。EGFR 基因突变状态是决定 EGFR-TKI 疗效最重要的预测因子,因此,检测 EGFR 基因的突变状态是决定患者是否能够应用 EGFR-TKI 治疗的先决条件<sup>[11]</sup>。

2. ALK 融合基因:自首次发现 NSCLC 中存在染色体 2p 的倒位,造成棘皮动物微管相关类蛋白 4(EML4)的 N 端与 ALK 的激酶区融合产生一个融合基因之后,截至目前,在 NSCLC 中已确定了至少 26 种具有功能活性的 ALK 融合变异体类型;其中 EML4 基因与 ALK 的融合(EML4-ALK)为最常见的类型。ALK 融合基因主要出现在不吸烟或少吸烟的肺腺癌患者中,其阳性检出率仅约为 5%<sup>[12]</sup>。但 EML4-ALK 融合基因通常与 EGFR 基因突变不同时存在于同一患者<sup>[13-14]</sup>,在 EGFR 和 KRAS 均为野生型的肺腺癌中可出现明显的富集现象<sup>[13,15-16]</sup>。多项临床研究证实,ALK 抑制剂能使 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者显著获益,可用于 ALK 阳性的晚期或局部转移的 NSCLC 患者的治疗。

3. ROS1 融合基因:ROS1 的基因重排被认为是另外一种不同的 NSCLC 分子亚群,被视为 NSCLC 另一重要的致癌基因,其发生率约为 1% ~ 3%<sup>[17-18]</sup>,并且常与其他重要基因改变无重叠<sup>[19]</sup>。ROS1 融合基因与 ALK 融合基因的临床特征非常相似,提示这两种突变亚型可能有着共同的致病机制。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.02.001

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学基础医学院病理学教研室/附属第一医院病理科(王恩华);第二军医大学附属长海医院病理科(朱明华);四川大学华西医院病理科(步宏);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科(陈杰、梁智勇);南方医科大学南方医院病理科(丁彦青);南京军区南京总医院病理科(周晓军);河北医科大学附属第二医院病理科(张祥宏);天津医科大学病理学教研室(孙保存)

通信作者:王恩华, E-mail: wangeh@hotmail.com

作为 ALK 抑制剂的靶向药物对于晚期 ROS1 突变的 NSCLC 患者同样具有显著的抗肿瘤活性<sup>[20]</sup>。因此,2015 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南也推荐对于 EGFR 和/或 ALK 突变阴性的 NSCLC 患者进行 ROS1 检测。

4. c-MET 基因:c-MET 为一种表达于上皮细胞和内皮细胞表面的受体酪氨酸激酶,可被其配体肝细胞生长因子 (HGF) 激活,在肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭及抑制细胞凋亡方面发挥重要作用。c-MET 基因的突变及扩增、蛋白质水平的表达均提示与 NSCLC 的预后相关,且 c-MET 的扩增亦可导致肿瘤对 EGFR-TKI 产生耐药性。在出现 EGFR-TKI 获得性耐药的 NSCLC 患者中,c-MET 扩增率约为 11%<sup>[21]</sup>。研发针对 HGF/MET 信号通路的靶向药物也成为目前靶向治疗研究的一个热点,近来,有一大批针对 c-MET 酪氨酸激酶区的小分子药物进入临床试验<sup>[22]</sup>。

5. RET 及 BRAF:RET 融合基因改变多存在于肺腺癌组织中<sup>[23-24]</sup>,且往往与 EGFR、KRAS 突变及 ALK 融合基因改变不同时存在<sup>[25]</sup>。目前,已有数种多靶点分子靶向药物可能为具有 RET 融合基因的患者提供个体化治疗<sup>[26]</sup>,期待着大规模前瞻性的多中心随机对照临床研究加以佐证。BRAF 蛋白为 RAS—RAF—MEK—ERK 信号通路中上游调节因子,在 MAPK/ERK 信号通路中起着举足轻重的作用。BRAF 基因突变在白种人 NSCLC 中为 1%~3%<sup>[27]</sup>,而在亚裔人群中其突变率相对较低<sup>[28-29]</sup>,多见于女性、吸烟患者<sup>[30]</sup>。BRAF 基因突变的类型主要为 V600E,约占 50% 以上,BRAF 基因突变与 EGFR、KRAS 等突变相互独立、较少同时出现<sup>[31]</sup>。V600E 突变可能是 NSCLC 的不良预后因素<sup>[32]</sup>,针对黑色素瘤 BRAF (V600E) 突变的靶向药物治疗研究已经取得了成效,而在 NSCLC 中的疗效尚有待更多的临床研究证据。

三、NSCLC 靶向药物治疗相关基因检测的一般原则

1. 基因检测的对象:所有晚期的 NSCLC 患者,在条件许可的情况下都应当进行肿瘤组织或脱落癌细胞的 EGFR、ALK 突变检测,以明确靶向药物的敏感位点和可能存在的耐药情况。对 EGFR 和 ALK 突变阴性的 NSCLC 患者可尝试进行 ROS1、c-MET、RET、KRAS 及 BRAF 的基因检测。对于组织学已确诊但已无组织标本可用或已无法获取肿瘤组织或细胞学标本的 NSCLC 患者,在实验室条件和检测技术

允许的情况下可尝试对其循环肿瘤细胞或血中游离 DNA 进行上述基因的检测。

2. 基因检测的实施条件:基因检测的实施必须在有质量保证且必须符合中国合格评定国家认可委员会 (CNAS)、医学实验室质量和能力专用要求 ISO15189 或国家卫生和计划生育委员会病理质控评价中心 (PQCC) 的相关要求的场所内,由经过 PQCC 分子病理学组组织的系统培训或经过其他有资质的培训机构培训的技能熟练的工作人员来完成,严格按操作规程并对检测全过程实施质量控制,检测所使用的试剂和相关设备应是经中国食品药品监督管理局 (CFDA) 认证的产品,瘤细胞的富集工作和最终的分子病理检测报告应由病理执业医师签发并生效。

四、NSCLC 靶向药物治疗相关基因检测标本及其处理

大多数 NSCLC 确诊时已是中晚期,部分患者往往由于肿瘤的位置或合并症的出现,难以通过干预措施获得其肿瘤组织<sup>[33]</sup>。因此,仅有少数经手术的病例才可提供大标本,大部分病例则是通过各种小活检[纤维支气管镜、经皮肺穿刺活检、超声内镜引导下的经支气管针吸活检 (EBUS-TBNA) 等]而完成诊断和分型的,其组织样本很小,且肿瘤细胞数量也较少。标本非常珍贵,需妥善处理,才能为必要的分子病理诊断提供保障。

1. 标本的类型:手术切除及经各种活检获取的新鲜瘤组织或经 4% 中性缓冲甲醛液固定、包埋后的瘤组织标本均可用于 EGFR 等基因检测,体液活检标本中的细胞学标本如瘤细胞数量多或经瘤细胞富集之后也可用于基因检测。循环血中的瘤细胞及血中游离的 DNA 作为无法获取组织标本的补充方式或用于追踪、评价靶向药物治疗效果为目的等,在有条件的实验室也可进行相关的基因检测,但应充分注意假阴性的可能。

2. 标本的质量控制:(1) 标本的固定:推荐应用 4% 中性缓冲甲醛液对活检和手术切除标本进行固定<sup>[34]</sup>,避免使用 Bouin 液等含重金属离子的固定液。活检组织标本一般固定 6~12 h,手术切除标本需固定 6~48 h。(2) 组织切片:一般需切 5~10  $\mu\text{m}$  的连续切片 10 张以满足对肿瘤细胞数量的要求,应用灵敏度高的方法时可酌情降低。切片时要有措施避免不同病例组织间的交叉污染。操作人员(或在病理医师的指导下)尽量剔除切片中的非肿瘤组织和坏死成分,以保证包含有足量的肿瘤细胞和纯度。

甲醛液固定石蜡包埋的标本中会发生 RNA 的降解,标本储存的时间越长,其 RNA 获得率和纯度也会越低<sup>[35]</sup>,应引起注意。

#### 五、NSCLC 基因突变检测的常用方法

目前,用于检测 NSCLC 靶向药物治疗相关基因改变的方法主要有测序法(包括二代测序法)、荧光原位杂交(FISH)技术、PCR 法(扩增阻遏突变系统 ARMS 法等)<sup>[36-37]</sup>和免疫组织化学方法等<sup>[38-39]</sup>。利用较为敏感的方法(ARMS 法、数字 PCR 法)也可对血液中的游离 DNA 进行相关基因的突变检测。在有条件的实验室也可利用特殊设备对循环血中瘤细胞进行相关基因的突变检测。进行基因检测时应根据组织标本的类型和实验室条件选择合适的检测技术,标本的质量控制应由有经验的病理医师负责,当怀疑一种技术的可靠性时,可以采用另一种技术加以验证。无论采取哪种检测方法,所使用的检测试剂(应包含所有公认的敏感位点及耐药位点)和设备均应为经 CFDA 批准的产品。

#### 六、NSCLC 患者常见靶向治疗相关基因检测流程

手术或经各种活检获取的组织及细胞学标本应首先对其 EGFR、ALK 及 KRAS 基因进行检测,EGFR 突变阴性的患者中可出现 ALK 阳性患者的富集,免疫组织化学法是筛查阳性率较低的 ALK 的重要方法之一,但不能确定者仍需经其他方法再确认;无法获得组织或细胞学标本时,可采集外周血标本作为补充,建议选择较为敏感的方法检测血中游离 DNA 中相关基因的改变,亦可使用专用设备对循环血中肿瘤细胞进行相关基因检测(图 1)。

#### 七、NSCLC 基因检测报告

NSCLC 靶向治疗相关基因检测报告的内容应包括检测的结果(包括明确的病理诊断和专业的书写)及对结果的诠释,且能够被肿瘤科医师或其他非病理专业的医师所理解。具体内容应涵盖患者及标本的基本信息、DNA 质量、检测方法、检测试剂及仪器、检测结果的相关临床意义,以及在检测过程中出现的状况及不确定结果和因素,以供临床医师全面参考。

所有专业化分子病理检测实验室,通过建立高效率的分子检测平台,优化检测流程,从接收标本到发出报告周

期,建议不超过 5~7 个工作日,以及时满足临床的需求。

#### 八、未来展望

利用肿瘤细胞在凋亡、坏死过程中释放至血液中的肿瘤 DNA 为理论基础的液体活检技术,作为组织/脱落细胞学基因检测的补充受到了高度重视。它不仅能给予那些没有肿瘤组织/脱落细胞标本的晚期 NSCLC 患者以进行 EGFR 等突变检测和进一步靶向药物治疗的机会,而且血液检测可动态监测肿瘤标志物的变化,特别是耐药突变 T790M 的出现,以便及时调整治疗策略<sup>[40]</sup>。基于 ARMS 平台优化后的方法检测血中游离 DNA 中 EGFR 的突变业已获得 CFDA 批准而服务于临床,而具有更高灵敏度的数字 PCR 方法也在研究和探索中<sup>[40-41]</sup>,相信通过不断的摸索和经验的积累,会很快获得突破性的进展,服务于临床需要。

二代测序技术扩展了基因突变检测的深度和广度<sup>[42]</sup>,也使得一次性完成 NSCLC 靶向治疗相关的多个重要基因的检测成为可能,但需要积累经验和临床数据并获得 CFDA 的批准。扩大的基因检测项目应仅限于研究,不能用于临床常规项目检测。

应用免疫组织化学方法间接筛查 NSCLC 靶向治疗相关基因的改变一直在探索之中,许多的研究和报道中显示了其基因和蛋白表达的一致性,但总是有一定比例的假阳性或假阴性的存在。主要的问题在于缺少统一的阳性判定标准和需要进一步经过其他方法进行验证的标准,并且多数用于检测的抗体也未获得 CFDA 的批准。但随着数据的扩大和经

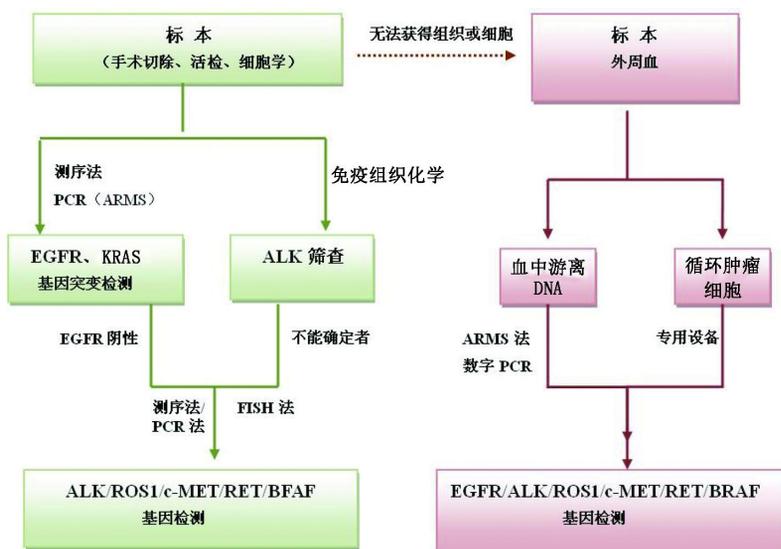


图 1 非小细胞肺癌患者常见靶向治疗相关基因检测流程

验的积累,应用免疫组织化学法初筛 NSCLC 的靶向治疗相关基因的改变也是可能的。

总之,我们在利用好现有成熟的技术和合规的产品基础上,期待着多元化的基因检测平台及技术的不断发展与进步,使非小细胞肺癌患者的靶向治疗相关基因检测实现从定性到定量、从静态至动态、从单基因到多基因/基因组/外显子组的检测,从而推动非小细胞肺癌精准靶向药物治疗的不断进步。

参 考 文 献

[1] Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, et al. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000 [J]. *BMC Cancer*, 2002, 2:37.

[2] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2):154-162. DOI: 10.1097/JTO.000000000000033.

[3] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR 突变型肺癌的处理[J]. *循证医学*, 2011, 11(2):65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2011.02.001.

[4] 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(10):700-702. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.10.014.

[5] Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase 1 study of crizotinib (PF-02341066) in patients with EML4-ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [R]. Chicago: the ASCO Annual Meeting, 2011.

[6] 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.

[7] Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(5):942-946. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31821528d3.

[8] Platt A, Morten J, Ji Q, Elvin P, et al. A retrospective analysis of RET translocation, gene copy number gain and expression in NSCLC patients treated with vandetanib in four randomized Phase III studies [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:171. DOI: 10.1186/s12885-015-1146-8.

[9] Sánchez-Torres JM, Viteri S, Molina MA, et al. BRAF mutant non-small cell lung cancer and treatment with BRAF inhibitors [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2013, 2(3):244-250. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.04.01.

[10] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75):75ra26. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002003.

[11] Leigh NB, Rekhman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology

guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(32):3673-3679. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.3055.

[12] 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):561-566.

[13] Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:188. DOI: 10.1186/1476-4598-9-188.

[14] Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10):1773-1780. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.002.

[15] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26):4247-4253. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.6993.

[16] Wu SG, Kuo YW, Chang YL, et al. EML4-ALK translocation predicts better outcome in lung adenocarcinoma patients with wild-type EGFR [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(1):98-104. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182370e30.

[17] Kim HR, Lim SM, Kim HJ, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9):2364-2370. DOI: 10.1093/annonc/mdt220.

[18] Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(17):4570-4579. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0550.

[19] Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer [J]. *Nat Med*, 2012, 18(3):378-381. DOI: 10.1038/nm.2658.

[20] Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21):1963-1971. DOI: 10.1056/NEJMoa1406766.

[21] Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5):1169-1180. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2277.

[22] Landi L, Minuti G, D'Incecco A, et al. Targeting c-MET in the battle against advanced nonsmall-cell lung cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(2):130-136. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3182835daf37.

[23] Ju YS, Lee WC, Shin JY, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing [J]. *Genome Res*, 2012, 22(3):436-445. DOI: 10.1101/gr.133645.111.

[24] Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma [J]. *Nat Med*, 2012, 18(3):375-377. DOI: 10.1038/nm.2644.

[25] Suehara Y, Arcila M, Wang L, et al. Identification of KIF5B-RET and GOPC-ROS1 fusions in lung adenocarcinomas through a comprehensive mRNA-based screen for tyrosine kinase fusions [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24):6599-6608. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0838.

[26] Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(6):630-635. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0035.

[27] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer [J]. *Nature*, 2002, 417(6892):949-954.

[28] Li S, Li L, Zhu Y, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a

- comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110 (11):2812-2820. DOI: 10.1038/bjc.2014.210.
- [29] Sasaki H, Kawano O, Endo K, et al. Uncommon V599E BRAF mutations in Japanese patients with lung cancer [J]. *J Surg Res*, 2006, 133(2):203-206.
- [30] Pratils CA, Hanrahan AJ, Halilovic E, et al. Genetic predictors of MEK dependence in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22):9375-9383. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2223.
- [31] Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):2046-2051. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1280.
- [32] Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(26):3574-3579. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.9638.
- [33] de Mello RA, Madureira P, Carvalho LS, et al. EGFR and KRAS mutations, and ALK fusions: current developments and personalized therapies for patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(14):1765-1777. DOI: 10.2217/pgs.13.177.
- [34] Dietel M, Jöhrens K, Laffert M, et al. Predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance [J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(4):211-221. DOI:10.1038/cgt.2013.13.
- [35] Nam SK, Im J, Kwak Y, et al. Effects of fixation and storage of human tissue samples on nucleic acid preservation [J]. *Korean J Pathol*, 2014, 48(1):36-42. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.1.36.
- [36] 张海萍,阮力,郑立谋,等. 特异引物双扩增实时 PCR 法和 Sanger DNA 测序法检测肺癌组织中表皮生长因子受体基因突变 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(1):28-32. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.01.006.
- [37] Gandhi L, Jänne PA. Crizotinib for ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a new targeted therapy for a new target [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(14):3737-3742. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2393.
- [38] Jiang G, Fan C, Zhang X, et al. Ascertaining an appropriate diagnostic algorithm using EGFR mutation-specific antibodies to detect EGFR status in non-small-cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e59183. DOI: 10.1371/journal.pone.0059183.
- [39] Martinez P, Hernández-Losa J, Montero M, et al. Fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry as diagnostic methods for ALK positive non-small cell lung cancer patients [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e52261. DOI: 10.1371/journal.pone.0052261.
- [40] Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang Y, et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6):1698-1705. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2482.
- [41] Zhu G, Ye X, Dong Z, et al. Highly sensitive droplet digital PCR method for detection of EGFR-activating mutations in plasma cell-free DNA from patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Mol Diagn*, 2015, 17(3):265-272. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.01.004.
- [42] Couraud S, Vaca-Paniagua F, Villar S, et al. Noninvasive diagnosis of actionable mutations by deep sequencing of circulating free DNA in lung cancer from never-smokers: a proof-of-concept study from BioCAST/IFCT-1002 [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(17):4613-4624. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3063.

(收稿日期:2015-09-15)

(本文编辑:常秀青)

## · 消息 ·

## 第十七届全国诊断病理暨病理学科新进展学术研讨会征文通知

由《中华病理学杂志》编辑委员会、中华医学会病理学分会主办,江苏省人民医院承办,91360 智慧病理网协办的第十七届全国诊断病理暨病理学科新进展学术研讨会定于 2016 年 4 月 8—11 日在江苏省南京市召开。本次会议将邀请著名病理学家进行专题报告。会议期间将召开《中华病理学杂志》第十届编委会第二次工作会议。参会者可获得 I 类继续医学教育学分。

征文内容:(1)各系统疾病的病理诊断和研究新进展;(2)与肿瘤治疗和判断预后相关的指标检测和病理诊断;(3)分子病理学研究;(4)疑难病例读片资料;(5)病理学科建设。欢迎广大病理工作者踊跃投稿和参加会议。

征文要求:(1)论文全文或 600 字左右论文摘要一份;(2)读片会稿件:除病历资料外,需有较详细的病理所见、各

种必要的辅助检查的诊断资料以及初步诊断和对诊断有价值的图片和切片;(3)稿件必须是未在公开杂志及全国会议上发表的文章;(4)用 E-mail 投稿至 [cjpa@cma.org.cn](mailto:cjpa@cma.org.cn),请务必写明作者姓名、工作单位、邮政编码、电话号码及 E-mail 地址,邮件标题为“2016 年南京会议投稿—作者姓名—文章题目”。

投稿截止日期:2016 年 3 月 15 日。

收稿地址:100710 北京东城区东四西大街 42 号 中华医学会《中华病理学杂志》编辑部。联系人:覃明博、倪婧、王世贤、常秀青。联系电话:(010)85158244、85158242、85158373、85158243,传真:(010)85158373;电子邮箱:[cjpa@cma.org.cn](mailto:cjpa@cma.org.cn);网址:<http://www.epathology.org.cn>。

(本刊编委会 中华医学会病理学分会)