

融合基因阳性肺腺癌的病理组织学特征及与砂粒体的相关性研究

沈旭霞¹, 王 瑞², 孙艺华², 陈海泉², 李 媛¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院胸外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)、c-ros原癌基因1酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, *ROS1*)和*RET*融合基因被陆续证实为肺腺癌的驱动基因突变, 并可在靶向治疗中获益。该研究旨在阐述融合基因阳性肺腺癌病理组织学特征, 并探讨砂粒体与融合基因阳性肺腺癌的相关性。**方法:** 收集复旦大学附属肿瘤医院原发肺腺癌患者手术切除新鲜标本和石蜡固定标本, 检测肺腺癌标本中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)、鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, *K-ras*)、*ALK*、*RET*和*ROS1*基因突变状态。选取融合基因阳性肺腺癌病例44例(9例*ROS1*阳性, 20例*K-ras*阳性, 15例*RET*阳性)和融合基因阴性肺腺癌111例(20例*EGFR*突变, 20例*K-ras*突变, 71例未检测出基因突变)用于本研究。根据2015年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)肺腺癌新分类评估融合基因组与无融合基因组的病理组织学形态特征, 并观察肺腺癌组织中砂粒体的数量及其分布的特征, 并探讨砂粒体与融合基因阳性肺腺癌的相关性。**结果:** 融合基因组中主要组织学亚型为腺泡状亚型(19/44, 43.2%)和实体亚型(13/44, 29.5%), 无融合基因组主要组织学亚型为腺泡状亚型(50/111, 45.0%)。实体亚型更多见于融合基因组, 但两组间主要组织学亚型差异无统计学意义($P=0.060$)。含印戒细胞成分、微乳头结构、黏液筛状结构及细胞外黏液分泌在融合基因组中阳性率均显著高于无融合基因组($P=0.000$, $P=0.044$, $P=0.000$, $P=0.010$)。砂粒体在融合基因组阳性率显著高于无融合基因组($P=0.000$), 并且砂粒体与微乳头及黏液筛状结构具有显著相关性($P=0.000$)。**结论:** 实体亚型及腺泡状亚型常见于融合基因阳性肺腺癌。砂粒体、微乳头、细胞外黏液分泌、黏液筛状结构及含印戒细胞成分等特征性组织学形态与融合基因阳性肺腺癌密切相关, 并且砂粒体与微乳头结构和(或)黏液筛状结构往往同时存在。通过对肺腺癌的特征性形态学观察对肺腺癌基因检测的优先性筛选具有指导意义。

[关键词] 融合基因; 肺腺癌; 砂粒体

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.08.003

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)08-0655-07

A comprehensive study on histological features of fusion-positive lung adenocarcinomas and their association with psammoma bodies

SHEN Xuxia¹, WANG Rui², SUN Yihua², CHEN Haiquan², LI Yuan¹
(1.Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2.Department of Thoracic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LI Yuan E-mail: whliyuan@hotmail.com

[Abstract] **Background and purpose:** Gene fusions have been identified as recurrent oncogenic events in lung adenocarcinoma. Our purpose are to study the histologic features of anaplastic lymphoma kinase (*ALK*), c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase (*ROS1*) and *RET* proto-oncogene fusion-positive lung adenocarcinomas and to evaluate the correlation between psammoma bodies and fusion-positive lung adenocarcinomas. **Methods:** In this study, we performed a comprehensive histologic analysis of 44 fusion-positive (including 15 *RET*, 20 *ALK* and 9 *ROS1*)

lung adenocarcinomas and 111 fusion-negative [including 20 epidermal growth factor receptor (*EGFR*), 20 Kirsten rat sarcoma viral oncogene (*K-ras*), 71 pan-negative] lung adenocarcinomas. **Results:** *ALK*, *RET* and *ROS1* fusion-positive lung adenocarcinomas were more prevalent in solid or acinar predominant adenocarcinoma. Multivariate analysis showed that tumors harboring a fusion gene had significantly higher prevalence of the presence of signet ring cells ($P=0.000$), micropapillary component ($P=0.044$), mucinous cribriform pattern ($P=0.000$) and extracellular mucin ($P=0.010$). The incidence of psammoma bodies was higher in the lung adenocarcinomas with a gene fusion than in tumors without gene fusions ($P=0.000$). Psammoma bodies were more likely to be found in tumors with any micropapillary component and/or mucinous cribriform pattern than in tumors lacking a micropapillary component and/or mucinous cribriform pattern ($P=0.000$). **Conclusion:** Our data showed that the presence of psammoma bodies, micropapillary component, mucinous cribriform pattern, extracellular mucin or signet ring cells may be either sensitive or specific to predict tumors harboring a fusion gene. These distinct morphologic features may be helpful in selecting cases for further accurate molecular testing.

[Key words] Fusion gene; Lung adenocarcinomas; Psammoma bodies

肺腺癌是肺癌最常见的组织学类型, 其分子生物学特征及组织学特点具有异质性。随着分子生物学技术的不断发展及分子靶向药物的不断问世, 除了表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)和鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, *K-ras*)等基因突变外, 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)、c-ros原癌基因1酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, *ROS1*)和*RET*融合基因被陆续证实为肺腺癌的驱动基因突变, 在靶向诊断和治疗中的地位日益突出。肺腺癌中*ALK*、*ROS1*和*RET*融合基因阳性率分别为4%~6%、1%~2%和1%~2%^[1-5]。临床研究显示, *ALK*或*ROS1*融合基因阳性肺癌患者在克唑替尼的治疗中获益^[6-7]。而*RET*融合基因阳性肺癌患者在多靶点抑制剂凡德他尼、舒尼替尼和索拉非尼等靶向药物治疗中获益^[1,5]。所有肺腺癌患者应该在治疗前进行相关分子检测, 在充分了解患者分子表型的情况下实施有针对性的靶向治疗, 提高治疗效果。回顾文献, 关于融合基因阳性肺腺癌病理组织形态学的研究甚少。本文通过对不同分子表型的肺腺癌病理组织形态学的比较研究, 阐述融合基因阳性肺腺癌的特征性病理组织形态学, 并着重探讨砂粒体与融合基因阳性肺腺癌的相关性。根据不同病理组织学特征与分子表型的相关性, 建议患者逐级检测, 使肺腺癌患者能从基因检测的优先性选择中获益。

1 材料和方法

1.1 材料

收集复旦大学附属肿瘤医院2008—2012年经病理学证实为原发性肺腺癌患者手术切除新鲜标本和石蜡固定标本949例。所有病例均行*EGFR*、*K-ras*、*ALK*、*ROS1*和*RET*基因检测, *EGFR*阳性607例, *K-ras*阳性57例, *ALK*阳性48例, *ROS1*阳性9例, *RET*阳性15例, 无驱动基因突变(*EGFR*-/*K-ras*-/*ALK*-/*ROS1*-/*RET*-)213例, 随机选取*EGFR*、*K-ras*、*ALK*阳性各20例, 无驱动基因突变71例, *ROS1*阳性9例和*RET*阳性15例均入组。术前已给予新辅助化疗或放疗的病例不入组。

1.2 病理组织形态学观察

标本经4%中性甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 4 μm切片, HE染色, 光镜观察肿瘤组织结构及细胞形态特征。所有病例含肿瘤组织的HE切片2~10张/例(平均4.9张/例), HE阅片工作由两位资深的胸部肿瘤病理医师复片, 组织学类型依据2015年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)肺腺癌新分类, 按最主要的组织学亚型分类(包括贴壁状、腺泡状、乳头状、微乳头状、实体及黏液腺癌), 对于混有其他组织学亚型, 以5%为尺度附加于其它所有的浸润型腺癌类别。并且观察肺腺癌组织中砂粒体的数量(超过100难以计数者记录为100个)、形态和分布的特征, 记录出现任何比例的印戒细

胞成分、微乳头结构、黏液筛状结构和细胞外黏液分泌等特点,分析融合基因阳性肺腺癌的特征性病理组织形态学。

1.3 基因检测

949例肺腺癌冰冻新鲜组织,选取足够的肿瘤组织,采用RNA抽提试剂盒(购自德国Qiagen公司)和TRIzol液(购自美国Invitrogen公司)进行RNA抽提,采用反转录试剂盒(购自德国Fermentas公司)将RNA反转录为cDNA。所有病例的*EGFR*、*K-ras*、*ALK*、*RET*和*ROS1*基因检测已在我们以往的研究中阐述^[4,8-9]。将cDNA样本分别应用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增*EGFR*第18~22号外显子和*K-ras*第2~3号外显子,直接测序法检测基因突变状态;采用实时荧光定量PCR(real-time fluorescent quantitative PCR, RTFQ-PCR)检测*ALK*、*RET*和*ROS1*融合基因状态,并通过荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)在石蜡组织中验证。所有检测根据试剂说明书及实验室规范进行操作。

1.4 统计学处理

统计学分析采用SPSS 16.0软件。计数资料比较采用Pearson χ^2 检验和Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 融合基因组与无融合基因组的主要组织学类型比较

融合基因组中,主要组织学类型包括腺泡状亚型(19/44, 43.2%)、乳头状亚型(3/44, 6.8%)、微乳头状亚型(2/44, 4.5%)、实体亚型(13/44, 29.5%)和黏液腺癌(7/44, 15.9%);无融合基因组中,主要组织学类型包括贴壁状亚型(10/111, 9.0%)、腺泡状亚型(50/111, 45.0%)、乳头状亚型(13/111, 11.7%)、微乳头状亚型(9/111, 8.1%)、实体亚型(14/111, 12.6%)和黏液腺癌(15/111, 13.5%)。在融合基因组中以腺泡状亚型和实体亚型较为多见,而无融合基因组中以腺泡状亚型多见;实体亚型更多见于融合基因组,但两组间主要组织学类型差异无统计学意义($P=0.060$,表1)。

表 1 肺腺癌融合基因组与无融合基因组的组织学特征比较

Tab. 1 Comparison of histopathologic characteristics between fusion-positive group with fusion-negative group

Item	Fusion-positive				Fusion-negative				P value*
	<i>ALK</i> (n=20)	<i>ROS1</i> (n=9)	<i>RET</i> (n=15)	Total (N=44)	<i>EGFR</i> (n=20)	<i>K-ras</i> (n=20)	Negative (n=71)	Total (N=111)	
Predominant subtype									
Lepidic	0	0	0	0(0%)	3	0	7	10(9.0%)	0.060
Acinar	11	2	6	19(43.2%)	16	3	31	50(45.0%)	
Papillary	1	2	0	3(6.8%)	0	2	11	13(11.7%)	
Micropapillary	0	1	1	2(4.5%)	0	0	9	9(8.1%)	
Solid	3	3	7	13(29.5%)	1	4	9	14(12.6%)	
Mucinous	5	1	1	7(15.9%)	0	11	4	15(13.5%)	
Other histological pattern									
Psammoma bodies	12	3	7	22(50%)	5	1	9	15(13.5%)	0.000
Extracellular mucus	15	3	6	24(54.5%)	0	13	22	35(31.5%)	0.010
Mucinous cribriform	9	1	5	15(34.1%)	0	1	6	7(6.3%)	0.000
Signet-ring cell	12	2	2	16(36.4%)	0	5	5	10(9.0%)	0.000
Micropapillary [#]	12	4	7	23(52.3%)	2	2	33	37(33.3%)	0.044

*: Comparison of fusion-positive group with fusion-negative group; #: Any micropapillary component

2.2 融合基因组与无融合基因组的组织学特征比较

155例肺腺癌中,伴有细胞外黏液分泌总共59例(59/155, 38.1%),其中,融合基因组24例

(24/44, 54.5%),无融合基因组35例(35/111, 31.5%),融合基因组中伴有细胞外黏液分泌的阳性率高于无融合基因组,差异有统计学意义($P=0.010$)。伴有黏液筛状结构共22例(22/155,

14.2%), 其中, 融合基因组伴有黏液筛状结构 15例(15/44, 34.1%), 无融合基因组7例(7/111, 6.3%), 黏液筛状结构在融合基因组的阳性率显著高于无融合基因组($P=0.000$, 图1)。伴有印戒细胞成分总共26例(26/155, 16.8%), 融合基因组和无融合基因组分别为16例(16/44, 36.4%)和10例(10/111, 9.0%), 印戒细胞成分在融合基因组的阳性率显著高于无融合基因组($P=0.000$, 图2)。出现任何比例微乳头结构总共60例(60/155, 38.7%), 融合基因组和无融合基因组分别为23例(23/44, 52.3%)和37例(37/111, 33.3%), 出现微乳头结构在融合基因组的阳性率亦显著高于无融合基因组($P=0.044$)。60例伴有微乳头结构的肺腺癌中, 11例以微乳头状亚型为主要组织学类型, 其他主要组织学类型分别为贴壁状亚型(2例)、腺泡状亚型(23例)、黏液腺癌(5例)、乳头状亚型(13例)和实体亚型(6例, 表1)。

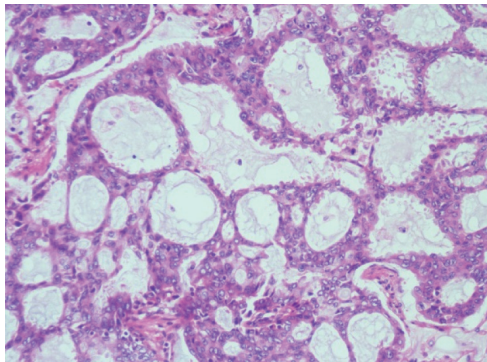


图1 *ALK*融合基因阳性肺腺癌
Fig.1 *ALK*⁺ adenocarcinoma

Mucinous cribriform pattern consist of abundant extracellular mucus

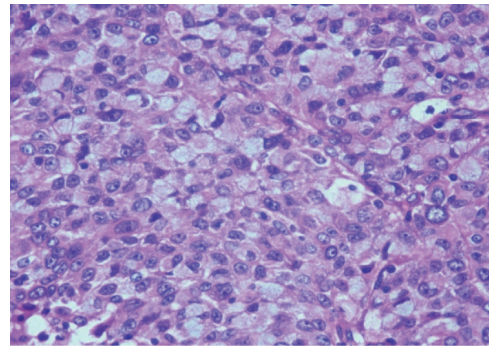


图2 *ROS1*融合基因阳性肺腺癌
Fig.2 *ROS1*⁺ adenocarcinoma

Tumor cells consist of a lot of signet-ring cells

2.3 砂粒体与肺腺癌驱动基因突变的相关性

砂粒体结构在肺腺癌中的总阳性率为23.9%(37/155), 有驱动基因突变组(*ALK/RET/ROS1/EGFR/K-ras*)中, 砂粒体阳性率为33.3%(28/84), 无驱动基因突变组中阳性率为12.7%(9/71), 砂粒体在有驱动基因突变组的阳性率显著高于阴性组($P=0.004$)。而砂粒体在融合基因组中的阳性率为50%(22/44), 无融合基因组中的阳性率为13.5%(15/111), 砂粒体在融合基因组的阳性率高于无融合基因组, 差异有统计学意义($P=0.000$, 表2)。

2.4 砂粒体的分布特征

155例肺腺癌中出现砂粒体37例(37/155, 23.9%), 砂粒体数量为1~100个/例, 砂粒体最密集处可达65个/HPF(图3)。37例砂粒体阳性肺腺癌中, 主要组织学形态分别为腺泡状亚型17例、贴壁状亚型1例、黏液腺癌5例、乳头状亚

表2 砂粒体与肺腺癌驱动基因突变/融合的相关性

Tab.2 Relationship between psammoma bodies and oncogenic driver mutaion/fusion

Item	Any mutation (<i>ALK/ROS/RET/EGFR/ K-ras</i>)	No mutation (negative)	Total	<i>P</i> value	Any fusion (<i>ALK/ROS/RET</i>)	No fusion (<i>EGFR/K-ras/negative</i>)	Total	<i>P</i> value
Psammoma bodies								
+	28	9	37	0.004	22	15	37	0.000
-	56	62	118		22	96	118	
Total	84	71	155		44	111	155	

型3例、实体亚型5例和微乳头状亚型6例。37例砂粒体阳性肺腺癌中, 同时具有任何比例微乳头结构的29例(29/37, 78.4%), 两者具有显著相关性($P=0.000$, 图4); 同时出现黏液筛状结构的

13例, 两者亦具有显著相关性($P=0.000$); 而同时伴有细胞外黏液分泌19例及伴有印戒细胞成分10例, 与砂粒体均无显著相关性($P=0.080$ 和0.076, 表3)。

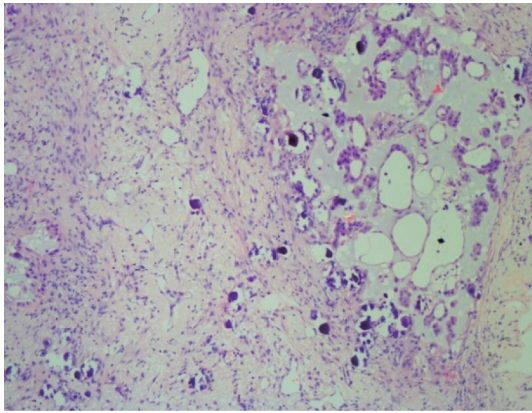


图3 *RET*融合基因阳性肺腺癌

Fig. 3 *RET*+ adenocarcinoma

Extensive psammoma bodies showing irregular calcification within the micropapillary adenocarcinoma and fibrous stroma

(×100)

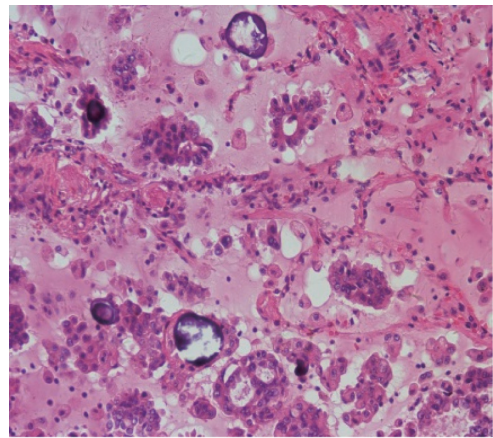


图4 砂粒体与微乳头结构并存

Fig. 4 Micropapillary pattern is associated with psammoma bodies

Psammoma body was in the center of the micropapillary cluster and completely surrounded by a layer of neoplastic cells

(×200)

表3 砂粒体与其他特殊组织学结构的相关性

Tab. 3 Relationship between psammoma bodies and other histologic pattern

Item	Micropapillary			P value	Extracellular mucus			P value	Signet-ring cell			P value	Mucinous cribriform			P value
	+	-	Total		+	-	Total		+	-	Total		+	-	Total	
Psammoma bodies																
+	29	8	37	0.000	19	18	37	0.080	10	27	37	0.076	13	24	37	0.000
-	31	87	118		40	78	118		16	102	118		9	109	118	
Total	60	95	155		59	96	155		26	129	155		22	133	155	

3 讨 论

有研究证实，中国人肺腺癌中*EGFR*突变率约占60%，*EGFR*基因突变的肺腺癌患者对吉非替尼和厄洛替尼等敏感^[10-11]，成为肺腺癌首位的独立的分子亚型。融合基因(*ALK/ROS1/RET*)阳性肺腺癌占有所有肺腺癌6%~10%^[1-5]，*ALK*、*ROS1*融合基因阳性者对于克唑替尼敏感^[6-7]，*RET*融合基因阳性肺腺癌可能对多靶点激酶抑制剂凡德他尼、舒尼替尼和索拉非尼等敏感^[1,5]，是肺腺癌独立的分子亚型，在肺癌的个体化治疗中有重要的临床意义。2015版WHO肺癌新分类将浸润性肺腺癌组织学亚型分为贴壁状为主、腺泡状为主、乳头状为主、微乳头状为主及实体为主5个主要亚型，黏液腺癌、胶样型、胎儿型和肠型4个变型^[12]，更好地反映肿瘤分子生物学和病理学的新进展，满

足临床治疗和预测预后的需要。肺腺癌的分子生物学研究是目前肺癌研究的热点，而关于各分子亚型与肺腺癌组织学特征的相关性研究甚少。本文旨在结合肺腺癌2015年WHO新分类，探讨融合基因阳性肺腺癌病理组织形态学特征，并进一步阐明砂粒体与融合基因阳性肺腺癌的相关性。

既往研究显示，驱动基因突变与病理组织学形态有一定相关性，*EGFR*突变肺腺癌以腺泡状和乳头状亚型多见^[10]，而*K-ras*突变肺腺癌常见组织学亚型为黏液腺癌^[13]。*ALK*阳性肺腺癌以实体和腺泡状亚型为主，缺乏贴壁状亚型，此外，黏液筛状结构和印戒细胞成分与*ALK*基因融合密切相关^[14-15]。本研究显示，*ALK*融合基因肺腺癌主要组织学亚型为腺泡状、实体亚型和黏液腺癌，与文献报道基本一致。*RET*和*ROS1*融合基因肺腺癌主要组

织学亚型均以腺泡状和实体亚型多见,缺乏贴壁状亚型,而无融合基因组则以腺泡状亚型为主,实体亚型相对比较少见,可见融合基因阳性肺腺癌与无融合基因肺腺癌的主要组织学类型存在差异,但差异无统计学意义。本研究显示,细胞外黏液分泌、黏液筛状结构及印戒细胞成分在融合基因肺腺癌中的阳性率均显著高于无融合基因组(54.5% vs 31.5%, 34.1% vs 6.3%, 36.4% vs 9.0%),与以往的研究基本一致^[14-16]。此外,本研究显示,微乳头结构在融合基因阳性肺腺癌中的阳性率高于无融合基因组(52.3% vs 33.3%),差异有统计学意义。而且我们发现微乳头结构在融合基因阳性肺腺癌中虽然阳性率高,但往往不是作为主要的组织学类型出现。上述结果表明,融合基因阳性肺腺癌具有相似的组织学特征,细胞外黏液分泌、黏液筛状结构、印戒细胞成分及微乳头结构等特殊组织学特征提示可能是融合基因阳性的肺腺癌。因此,识别肺腺癌的组织学类型及特殊的组织学特征对于肺腺癌基因突变的优先性筛选具有重要作用。

砂粒体是同心圆层状排列的钙化小体,最常见于脑膜瘤、甲状腺乳头状癌和女性生殖道来源的浆液性腺癌^[17]。砂粒体结构在原发肺腺癌中很罕见,近年来仅有个案报道在*RET*、*ROS1*和*ALK*阳性肺腺癌中出现砂粒体结构^[16,18]。由于病例数小,相关研究很少,砂粒体结构在肺腺癌中的作用机制和意义尚不明确。本组研究对砂粒体在肺腺癌中的分布特征及其在驱动基因突变相关肺腺癌组与阴性组中进行比较性研究,结果显示,砂粒体在肺腺癌中的阳性率为23.9%,其分布1~100个/例,最密集处可达65个/HPF。砂粒体相关的肺腺癌最常见的组织学类型为腺泡状亚型,其次为微乳头状亚型、实体亚型及黏液腺癌。本研究显示,驱动基因突变肺腺癌组(*ALK/RET/ROS1/EGFR/K-ras*)砂粒体阳性率高于无驱动基因突变组,差异有统计学意义(33.3% vs 12.7%),尤其在融合基因组中砂粒体的阳性率则更高,显著高于无融合基因组(50% vs 13.5%),表明砂粒体结构与

具有驱动基因突变的肺腺癌尤其*ALK/ROS1/RET*融合基因阳性的肺腺癌密切相关。因此,砂粒体结构对于肺腺癌基因突变具有提示作用,伴有砂粒体的肺腺癌病例可优先检测*ALK*、*RET*或*ROS1*融合基因。此外,本研究发现,肺腺癌中砂粒体结构与其他特殊的组织学结构具有一定相关性,砂粒体与微乳头及黏液筛状结构的出现密切相关。以往也有文献报道,在微乳头亚型肺癌中可同时出现砂粒体,两者可能有相关性^[18-19]。上述结果表明砂粒体、微乳头或黏液筛状结构可能出现在驱动基因突变阳性肺腺癌中,尤其融合基因阳性肺腺癌中。

综上所述,肺腺癌的组织学形态与各型驱动基因突变有一定相关性。砂粒体、微乳头、黏液筛状结构、细胞外黏液分泌及印戒细胞成分等特殊组织学特征与具有融合基因的肺腺癌密切相关。识别肺腺癌特殊的组织学特征,对驱动基因突变检测的优先性筛选具有指导意义,从而节约检测成本,尤其当活检标本量有限时,相关基因检测选择的优先性则显得更为重要。

[参 考 文 献]

- [1] TAKEUCHI K, SODA M, TOGASHI Y, et al. *RET*, *ROS1* and *ALK* fusions in lung cancer [J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 378-381.
- [2] BERGETHON K, SHAW A T, OU S H, et al. *ROS1* rearrangements define a unique molecular class of lung cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 863-870.
- [3] KOHNO T, ICHIKAWA H, TOTOKI Y, et al. *KIF5B-RET* fusions in lung adenocarcinoma [J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 375-377.
- [4] LI C, FANG R, SUN Y, et al. Spectrum of oncogenic driver mutations in lung adenocarcinomas from East Asian never smokers [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e28204.
- [5] LIPSON D, CAPELLETTI M, YELENSKY R, et al. Identification of new *ALK* and *RET* gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies [J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 382-384.
- [6] CHIN L P, SOO R A, SOONG R, et al. Targeting *ROS1* with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11): 1625-1630.
- [7] KWAK E L, BANG Y J, CAMIDGE D R, et al. Anaplastic

- lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer [J] . *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1693-1703.
- [8] WANG R, HU H, PAN Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2012, 30(35): 4352-4359.
- [9] PAN Y, ZHANG Y, LI Y, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features [J] . *Lung Cancer*, 2014, 84(2): 121-126.
- [10] HU H, PAN Y, LI Y, et al. Oncogenic mutations are associated with histological subtypes but do not have an independent prognostic value in lung adenocarcinoma [J] . *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1423-1437.
- [11] PAO W, MILLER V, ZAKOWSKI M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib [J] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(36): 13306-13311.
- [12] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, BURKE A P, et al. WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart [M] . Lyon: International Agency for Research on Cancer Lyon, 2015: 26-50.
- [13] CHATZIANDREOU I, TSIOLI P, SAKELLARIOU S, et al. Comprehensive molecular analysis of NSCLC; Clinicopathological associations [J] . *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133859.
- [14] YOSHIDA A, TSUTA K, NAKAMURA H, et al. Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas [J] . *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(8): 1226-1234.
- [15] LI Y, PAN Y, WANG R, et al. ALK-rearranged lung cancer in Chinese: a comprehensive assessment of clinicopathology, IHC, FISH and RT-PCR [J] . *PLoS One*, 2013, 8(7): e69016.
- [16] LEE S E, LEE B, HONG M, et al. Comprehensive analysis of RET and ROS1 rearrangement in lung adenocarcinoma [J] . *Mod Pathol*, 2015, 28(4): 468-479.
- [17] DAS D K. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? [J] . *Diagn Cytopathol*, 2009, 37(7): 534-541.
- [18] PAREJA F, CRAPANZANO J P, MANSUKHANI M M, et al. Cytomorphological features of ALK-positive lung adenocarcinomas: psammoma bodies and signet ring cells [J] . *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(3): 162-170.
- [19] KURODA N, HAMAGUCHI N, TAKEUCHI E, et al. Lung adenocarcinoma with a micropapillary pattern: a clinicopathological study of 25 cases [J] . *APMIS*, 2006, 114(5): 381-385.

(收稿日期: 2015-11-24 修回日期: 2016-03-21)