

# ALK重排型肺癌的临床特征分析

杨蕾<sup>1</sup>, 张在先<sup>1</sup>, 许洁<sup>2</sup>, 张传玉<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院放射科, 山东 青岛

<sup>2</sup>莒县人民医院放射科, 山东 日照

Email: \*zhangchuanyu0926@163.com

收稿日期: 2020年12月6日; 录用日期: 2020年12月19日; 发布日期: 2021年1月7日

## 摘要

目的: 探讨ALK重排型肺癌的临床特征, 为ALK阳性肺癌患者的个体化治疗提供依据。材料及方法: 选取2016年11月至2019年3月期间我院收治的104例ALK重排阳性的肺癌患者作为阳性组, 另随机选取172例ALK重排阴性的肺癌患者作为阴性组, 回顾性分析ALK阳性患者的临床特征, 数据采用SPSS 26.0软件进行统计分析。结果: ALK阳性组与ALK阴性组在年龄、吸烟史、病理类型、转移情况和TNM分期方面, 差别具有统计学意义( $P < 0.05$ )。ALK阳性组和EGFR阳性组患者在年龄、病理类型、转移情况以及TNM临床分期方面差异具有统计学意义( $P$ 均  $< 0.05$ )。相较于野生型患者, ALK阳性患者以更年轻的不吸烟患者多见( $P < 0.001$ ), 两组患者均以女性、腺癌、周围型、易发生转移为主; ALK阳性组年轻、女性、不吸烟、腺癌、III~IV期肺癌患者比例高于野生组( $P$ 均  $< 0.05$ ), 两组在原发部位以及转移情况方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: ALK阳性的NSCLC在年轻、不吸烟、腺癌、III~IV期临床分期患者比例较高; 与EGFR突变相比, 具有ALK基因重排的NSCLC的患者更年轻、更易表现为腺癌、临床分期晚、易发生转移; 与野生型肺癌相比, ALK阳性的NSCLC多表现为年轻、女性、不吸烟、腺癌以及III~IV期临床分期。

## 关键词

肺肿瘤, ALK融合基因, 临床特征

# Analysis of Clinical Features of ALK Rearrangement Lung Cancer

Lei Yang<sup>1</sup>, Zaixian Zhang<sup>1</sup>, Jie Xu<sup>2</sup>, Chuanyu Zhang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Radiology, Juxian People's Hospital, Rizhao Shandong

Email: \*zhangchuanyu0926@163.com

\*通讯作者。

## Abstract

**Objective:** To explore the clinical characteristics of ALK rearranged lung cancer, and provide a basis for individualized treatment of ALK-positive lung cancer patients. **Materials and Methods:** 104 patients with ALK rearrangement-positive lung cancer admitted to our hospital from November 2016 to March 2019 were selected as the positive group, and 172 ALK-negative lung cancer patients were randomly selected as the negative group. The clinical characteristics of ALK-positive patients were analyzed retrospectively, and the data was statistically analyzed using SPSS 26.0 software. **Results:** The ALK-positive group and the ALK-negative group had statistically significant differences in age, smoking history, pathological type, metastasis and TNM staging ( $P < 0.05$ ). The ALK-positive group and the EGFR-positive group had statistically significant differences in age, pathological type, metastasis, and TNM clinical stage ( $P < 0.05$ ). Compared with wild-type patients, ALK-positive patients were more common in younger non-smokers ( $P < 0.001$ ). The two groups of patients were mainly female, adenocarcinoma, peripheral type, and prone to metastasis; ALK-positive group was young and female. The proportion of patients with lung cancer, non-smokers, adenocarcinoma, and stage III~IV lung cancer was higher than that in the wild group ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in the primary site and metastasis between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** ALK-positive NSCLC has a higher proportion of young, non-smokers, adenocarcinoma, and clinical stage III~IV patients; compared with EGFR mutations, NSCLC patients with ALK gene rearrangement are younger and more likely to develop adenocarcinoma. Compared with wild-type lung cancer, ALK-positive NSCLC is mostly young, female, non-smoker, adenocarcinoma, and stage III~IV clinical stage.

## Keywords

Lung Neoplasms, ALK Fusion Gene, Clinical Features

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌的发病率居各种肿瘤的首位，是全球范围内与癌症相关的死亡的主要原因[1]。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的85%~90% [2]，其中肺腺癌是最常见的组织学亚型。近年来，肺癌的治疗已转向确定致癌的驱动子突变亚型[3]。在表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)突变之后，间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排已成为第二个具有代表性的致癌驱动子突变亚型[4] [5]。我们回顾性分析 ALK 重排型肺癌的患者的临床资料，从而提高对 ALK 重排型肺癌诊断及治疗的认识。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取 2016 年 11 月至 2019 年 3 月期间我院收治的 104 例 ALK 重排阳性的肺癌患者作为阳性组，另

随机选取 172 例 ALK 重排阴性的肺癌患者作为阴性组, 其中, EGFR 突变型 113 例, 同时不含 ALK 及 EGFR 突变的纯野生型 59 例。纳入标准: ① 患者病理诊断明确; ② 病历资料完整。排除标准: ① 未进行病理诊断; ② 未进行基因检测; ③ 临床病历资料缺。病理取材方法为术后病理、原发灶穿刺活检、纤维支气管镜活检、淋巴结或转移灶穿刺活检等。

## 2.2. 研究方法

回顾性分析两组患者的临床资料, 从年龄、性别、吸烟史、标本类型、组织学类型、原发部位、临床分期及 EGFR 基因突变情况这几个方面研究分析 ALK 融合基因阳性的非小细胞肺癌患者的临床特征。

## 2.3. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析, 计数资料用频数、百分率(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 校正采用连续校正  $\chi^2$  检验及 Fisher 确切概率法, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 入组病例临床特征构成比

本研究收集了共 276 例病例, 其中男性患者 116 例(42.1%), 女性患者 160 例(57.9%); 平均年龄为  $56 \pm 11$  岁,  $<60$  岁患者 134 例(48.5%),  $\geq 60$  岁患者 142 例(51.5%); 手术标本 177 例(64.1%), 纤支镜活检标本 19 例(6.9%), 穿刺活检小标本 51 例(18.5%), 淋巴结活检标本 13 例(4.7%), 转移灶活检或其他方式 16 例(5.8%); 有吸烟史患者 80 例(29%), 无吸烟史 196 例(71.0%)。在 276 例非小细胞肺癌中, 263 例(95.3%) 腺癌, 其他病理类型 13 例(4.7%); 中央型肺癌有 41 例(14.9%), 周围型肺癌有 235 例(85.1%); TNM 分期为 I 期的病例有 109 例, II 期有 25 例, III 期有 66 例, IV 期有 76 例; 未发生转移的 101 例(36.6%), 发生胸内转移 126 例(45.7%), 发生胸外转移 49 例(17.7%) (见表 1)。

**Table 1.** Clinical characteristics of non-small cell lung cancer

**表 1.** 入组的非小细胞肺癌的临床特征

临床参数	n (构成比%)
	30~81 ( $56 \pm 11$ )
年龄(岁)	
	范围( $x \pm s$ )
	$\geq 60$
	142 (51.5)
	$< 60$
	134 (48.5)
性别	
	男
	116 (42.1)
	女
	160 (57.9)
吸烟史	
	无
	196 (71.0)
	有
	80 (29.0)
病理类型	
	腺癌
	263 (95.3)
	其他
	13 (4.7)
标本类型	
	手术标本
	177 (64.1)
	活检小标本
	51 (18.5)
	纤支镜活检
	19 (6.9)
	淋巴结活检
	13 (4.7)
	其他
	16 (5.8)

## Continued

原发部位	中央型	41 (14.9)
	周围型	235 (85.1)
转移情况	无	101 (36.6)
	有	175 (63.4)
TNM 分期	I、II	134 (48.6)
	III、IV	142 (51.4)

## 3.2. ALK 阳性病例临床特征构成比

在 104 例 ALK 融合基因阳性的患者中, 年龄 30~81 岁, 平均年龄  $59 \pm 10$  岁, <60 岁 66 例(63.5%),  $\geq 60$  岁 38 例(36.5%); 男性 40 例(38.5%), 女性 64 例(61.5%); 无吸烟史 83 例(79.8%), 有吸烟史 21 例; 在病理类型中, 104 例 ALK 融合基因阳性的患者全部为腺癌; 原发中央型肺癌有 16 例(15.4%), 周围型肺癌有 88 例(84.6%)。TNM 分期 I 期 32 例(30.8%), II 期 9 例(8.7%), III 期 27 例(26.0%), IV 期 36 例(34.5%); 未发生转移的 30 例(28.8%), 发生胸内转移 54 例(51.9%), 发生胸外转移 20 例(19.3%) (见表 2)。

Table 2. Clinical characteristics of ALK positive patients

表 2. ALK 重排阳性患者的临床特征

临床参数	n(构成比%)	
	范围(x $\pm$ s)	30~81 (59 $\pm$ 10)
年龄(岁)	$\geq 60$	38 (36.5)
	<60	66 (63.5)
性别	男	40 (38.5)
	女	64 (61.5)
吸烟史	无	83 (79.8)
	有	21 (20.2)
病理类型	腺癌	104 (100.0)
	其他	0 (0.0)
标本类型	手术标本	60 (57.7)
	活检小标本	16 (15.4)
	纤支镜活检	11 (10.6)
	淋巴结活检	6 (5.7)
	其他	11 (10.6)
原发部位	中央型	16 (15.4)
	周围型	88 (84.6)
转移情况	无	30 (28.8)
	有	74 (71.2)
TNM 分期	I、II	41 (39.4%)
	III、IV	63 (60.6%)

### 3.3. ALK 阳性与 ALK 阴性患者的临床特征之间的比较

在 ALK 阳性组与 ALK 阴性组的对比中, 其临床病理特征在年龄、吸烟史、病理类型、标本类型、转移情况和 TNM 分期方面, 差别具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 在性别和原发部位上, 差别无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 3)。

**Table 3.** Comparison of clinical characteristics between ALK positive patients and ALK negative patients

**表 3.** ALK 重排阳性患者与阴性患者的临床特征比较

临床参数		ALK (n = 104)	Non-ALK (n = 172)	$\chi^2$	p
年龄(岁)	≥60	38 (36.5%)	104 (60.5%)	14.854	<0.001
	<60	66 (63.5%)	68 (39.5%)		
性别	男	40 (38.5%)	76 (44.2%)	0.872	0.350
	女	64 (61.5%)	96 (55.8%)		
吸烟史	无	83 (79.8%)	113 (65.7%)	6.269	0.012
	有	21 (20.2%)	59 (34.3%)		
病理类型	腺癌	104 (100.0%)	159 (92.4%)		0.002 <sup>a</sup>
	其他	0 (0.0%)	13 (7.6%)		
标本类型	手术标本	60 (57.7%)	117 (68.0%)	12.223	0.016
	活检小标本	16 (15.4%)	35 (20.3%)		
	纤支镜活检	11 (10.6%)	8 (4.7%)		
	淋巴结活检	6 (5.7%)	7 (4.1%)		
	其他	11 (10.6%)	5 (2.9%)		
原发部位	中央型	16 (15.4%)	25 (14.5%)	0.037	0.847
	周围型	88 (84.6%)	147 (85.5%)		
转移情况	无	30 (28.8%)	71 (41.3%)	4.318	0.038
	有	74 (71.2%)	101 (58.7%)		
TNM 分期	I、II	41 (39.4%)	93 (54.1%)	5.566	0.018
	III、IV	63 (60.6%)	79 (45.9%)		

注: <sup>a</sup>Fisher 精确检验。

### 3.4. ALK 阳性与 EGFR 突变和 ALK/EGFR 阴性患者的临床特征之间的比较

ALK 阳性患者比具有 EGFR 突变组或野生组的患者年轻( $p$  均为 0.001)。ALK 阳性组和 EGFR 阳性组患者在病理类型、转移情况以及 TNM 临床分期方面差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。相较于野生型患者, ALK 阳性患者以不吸烟的者多见( $P < 0.001$ ); 两组患者均以女性、腺癌、周围型、易发生转移为主。ALK 阳性组年轻、女性、不吸烟、腺癌、III~IV 期肺癌患者比例高于野生组( $P$  均  $< 0.05$ ), 两组在标本类型、原发部位以及转移情况方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 4)。

**Table 4.** Comparison of clinical characteristics between ALK positive patients and EGFR mutation and ALK/EGFR negative patients**表 4.** ALK 重排阳性患者与 EGFR 突变和 ALK/EGFR 阴性患者的临床特征比较

临床参数					P	
		ALK (n = 104)	EGFR (n = 113)	Non-ALK/EGFR (n = 59)	ALK vs EGFR	ALK vs Non-ALK/EGFR
年龄(岁)	≥60	38 (36.5%)	67 (59.3%)	37 (62.7%)	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
	<60	66 (63.5%)	46 (40.7%)	22 (37.3%)		
性别	男	40 (38.5%)	32 (28.3%)	15 (25.4%)	0.113	<b>&lt;0.001</b>
	女	64 (61.5%)	81 (71.7%)	44 (74.6%)		
吸烟史	无	83 (79.8%)	89 (78.8%)	24 (40.7%)	0.849	<b>&lt;0.001</b>
	有	21 (20.2%)	24 (21.2%)	35 (59.3%)		
病理类型	腺癌	104 (100.0%)	106 (93.8%)	53 (89.8%)	<b>0.015<sup>a</sup></b>	<b>0.002<sup>a</sup></b>
	其他	0 (0.0%)	7 (6.2%)	6 (10.2%)		
标本类型	手术标本	60 (57.7%)	80 (70.8%)	37 (62.7%)	0.079	0.072
	活检小标本	16 (15.4%)	19 (16.8%)	16 (27.1%)		
	纤支镜活检	11 (10.6%)	5 (4.4%)	3 (5.1%)		
	淋巴结活检	6 (5.7%)	5 (4.4%)	2 (3.4%)		
	其他	11 (10.6%)	4 (3.6%)	1 (1.7%)		
原发部位	中央型	16 (15.4%)	11 (9.7%)	14 (23.7%)	0.208	0.186
	周围型	88 (84.6%)	102 (90.3%)	45 (76.3%)		
转移情况	无	30 (28.8%)	48 (42.5%)	23 (39.0%)	<b>0.037</b>	0.184
	有	74 (71.2%)	65 (57.5%)	36 (61.0%)		
TNM 分期	I、II	41 (39.4%)	60 (53.1%)	33 (55.9%)	<b>0.044</b>	<b>0.042</b>
	III、IV	63 (60.6%)	53 (46.9%)	26 (44.1%)		

注：<sup>a</sup>Fisher 精确检验。

#### 4. 讨论

据研究报道, 在亚洲的非小细胞肺癌患者中, 总 ALK 融合基因突变率约为 3.2%, ALK 阳性的发病率在肺腺癌患者中约为 2%~7% [6]。尽管和 EGFR 突变率相比, ALK 阳性表达率较低, 但由于中国人口基数大, 肺癌发生率也较高, 并且它对 ALK 突变肿瘤靶向治疗的效果优于传统治疗, 可显著改善患者无进展生存期[7] [8], 因此对 ALK 基因的检测仍为重要。

在本研究中, 我们调查了具有 ALK 基因重排的 NSCLC 的临床特征。根据先前的研究[9] [10], ALK 阳性多见于年轻、偶尔吸烟或不吸烟、腺癌的患者。在本研究的 532 例非小细胞肺癌患者中, 平均年龄为 56 ± 11 岁, ALK 阳性表达患者平均年龄为 59 ± 10 岁, 其中 <60 岁 66 例, ≥60 岁 38 例, 其在年龄组中的差异具有统计学意义(P 均 < 0.05), 与多数文献报道的 ALK 基因阳性表达多见于年轻患者的研究结果相一致。本研究中, 有吸烟史 80 例(29.0%), 无吸烟史 196 例(71.0%), 在 104 例 ALK 基因阳性患者中, 有吸烟史 21 例(20.2%), 无吸烟史患者 83 例(79.8%), 与 ALK 阴性组及纯野生组相比, 其差别具有统计学意义, 与既往研究一致。本文研究结果显示 104 例 ALK 基因阳性患者病理类型均为腺癌, 其差别具有统计学意义(P 均 < 0.05), 这与大部分的研究报道相一致。这可能是因为与其他组织学类型相比, 腺癌相

对容易被诱发[11]。

目前对于 ALK 阳性表达率在性别中存在显著差异仍具有争议,有研究[12]显示 ALK 基因在性别中的表达存在显著差异,认为 ALK 基因阳性肺癌多为女性。但在本研究中,ALK 阳性表达患者男性 40 例,女性 64 例,与 ALK 阴性组及 EGFR 阳性组相比,其差别没有统计学意义( $P > 0.05$ ),与 Rizzo 等[13]的研究结果一致。另外,本研究显示 ALK 阳性组与纯野生组相比,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。因此,性别对 ALK 基因重排的表达是否有影响仍需更多的研究去证实。

本研究中显示原发中央型肺癌有 41 例,周围型肺癌有 235 例,在 ALK 基因阳性患者中 16 例表现为中央型,88 例表现为周围型,差别没有统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。关于 ALK 阳性的 NSCLC 患者原发好发部位研究较少,且未有明确结论,部分研究[14][15]认为 ALK 多位于中央,与本研究结果相反,原因可能与样本大多为术后病理有关。

在本研究中,与 ALK 阴性型、EGFR 突变型及纯野生型相比较,ALK 重排型晚期更易出现转移,ALK 阳性组发生转移患者比例高于 ALK 阴性组及 EGFR 突变组,差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),与先前的临床研究基本一致[16][17]。

此外,有研究[18]显示 ALK 基因阳性患者临床分期多为 III~IV 期。本研究在 TNM 临床分期的分析中,有 60.6%的 ALK 基因阳性患者确诊时处于 III~IV 期,且 ALK 阳性组 III~IV 期肺癌患者比例高于 ALK 阴性组、EGFR 突变组及纯野生组,其差别具有统计学意义( $P = 0.018$ )。

本研究存在一些局限性:首先,样本量较少;其次,这是一项单中心回顾性研究,缺乏外部验证,因此会存在选择偏倚;最后,我们对比研究了 ALK 阳性与 ALK 阴性、EGFR 阳性以及野生型肺癌的临床特征,未能纳入更多的基因突变类型。因此未来需要更多样本的多中心前瞻性研究,以期对 ALK 重排型肺癌的临床特征有更加深入的了解。

在本研究中,对 276 例非小细胞肺癌患者的临床特征进行分析,发现了 ALK 基因重排肺癌独特的临床特征:具有 ALK 基因重排的 NSCLC 在不吸烟的年轻腺癌患者中更容易发展,发现时通常为晚期;与 EGFR 突变相比,具有 ALK 基因重排的 NSCLC 的患者更年轻、临床分期晚、易发生转移;与野生型肺癌相比,具有 ALK 基因重排的 NSCLC 多表现为相对年轻的女性不吸烟患者,易发生转移,分期更晚。结合这些结果可能有助于临床医生评估 NSCLC 合并 ALK 基因重排的可能性,以实现肺癌的早发现、早诊断、早治疗。

## 声明

该研究获得相应的伦理许可。

## 参考文献

- [1] Mao, Y., Yang, D., He, J., *et al.* (2016) Epidemiology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **25**, 439-445. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.001>
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2020) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] Hoang, T., Myung, S.K., Pham, T.T., *et al.* (2020) Efficacy of Crizotinib, Ceritinib, and Alectinib in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Cancers (Basel)*, **12**, 526. <https://doi.org/10.3390/cancers12030526>
- [4] Usmani, S., Marafi, F., Rasheed, R., *et al.* (2018) Targeted Therapy with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitor (Alectinib) in Adolescent Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma: 18F-NaF PET/CT in Response Evaluation. *Clinical Nuclear Medicine*, **43**, 752-754. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002220>
- [5] Shaw, A.T., Solomon, B.J., Besse, B., *et al.* (2019) ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced



- Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1370-1379. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02236>
- [6] Tian, H.X., Zhang, X.C., Yang, J.J., *et al.* (2017) Clinical Characteristics and Sequence Complexity of Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Fusions in Chinese Lung Cancer Patients. *Lung Cancer*, **114**, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.001>
- [7] Du, X., Shao, Y., Qin, H.F., *et al.* (2018) ALK-Rearrangement in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Thoracic Cancer*, **9**, 423-430. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12613>
- [8] Fan, J., Fong, T., Xia, Z., *et al.* (2018) The Efficacy and Safety of ALK Inhibitors in the Treatment of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Cancer Medicine*, **7**, 4993-5005. <https://doi.org/10.1002/cam4.1768>
- [9] Solomon, B.J., Mok, T., Kim, D.W., *et al.* (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 2167-2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>
- [10] Mori, M., Hayashi, H., Fukuda, M., *et al.* (2019) Clinical and Computed Tomography Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer with ALK Gene Rearrangement: Comparison with EGFR Mutation and ALK/EGFR-Negative Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **10**, 872-879. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13017>
- [11] Liam, C.K., Lim, K.H. and Wong, C.M. (2000) Lung Cancer in Patients Younger than 40 Years in a Multiracial Asian Country. *Respirology*, **5**, 355-361. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2000.00275.x>
- [12] Wang, Y., Wang, S., Xu, S., *et al.* (2014) Clinicopathologic Features of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring the EML4-ALK Fusion Gene: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **9**, e110617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110617>
- [13] Rizzo, S., Petrella, F., Buscarino, V., *et al.* (2016) CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *European Radiology*, **26**, 32-42. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3814-0>
- [14] Yamamoto, S., Korn, R.L., Oklu, R., *et al.* (2014) ALK Molecular Phenotype in Non-Small Cell Lung Cancer: CT Radiogenomic Characterization. *Radiology*, **272**, 568-576. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140789>
- [15] Yoon, H.J., Sohn, I., Cho, J.H., *et al.* (2015) Decoding Tumor Phenotypes for ALK, ROS1, and RET Fusions in Lung Adenocarcinoma Using a Radiomics Approach. *Medicine (Baltimore)*, **94**, e1753. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001753>
- [16] Park, J., Kobayashi, Y., Urayama, K.Y., *et al.* (2016) Imaging Characteristics of Driver Mutations in EGFR, KRAS, and ALK among Treatment-Naïve Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *PLoS ONE*, **11**, e0161081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161081>
- [17] Kim, T.H., Woo, S., Yoon, S.H., *et al.* (2019) CT Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer with Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology*, **213**, 1059-1072. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21485>
- [18] Zhao, F., Xu, M., Lei, H., *et al.* (2015) Clinicopathological Characteristics of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK Fusion Gene: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **10**, e0117333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117333>