

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0377

• 综述 •

低龄肺癌的研究现状

代水平, 周萍, 宋娟综述, 李为民审校

Research Progress of Lung Cancer in Young Patients

DAI Shuiping, ZHOU Ping, SONG Juan, LI Weimin

Department of Respiratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding Author: LI Weimin, E-mail: weimi003@yahoo.com



Abstract: As one of the most common tumors, lung cancer imposes a major disease burden in the world. Lung cancer is rare among young people, and there is no conclusion about the concept and incidence of lung cancer in young patients. Different researches have different results about the difference between young and old patients with lung cancer on clinical epidemiologic characteristics, histological types, prognosis and gene mutation. This paper aims to clarify the research progress on lung cancer in young patients and provide evidence and direction for future researches.

Key words: Lung cancer; Young patients; Histological types; Prognosis; Gene mutation

摘要: 肺癌已经成为人类最常见的肿瘤之一, 给全世界造成了严重的疾病负担。肺癌在低龄人群中很少见, 目前对于低龄肺癌的定义及发病率没有定论, 且不同的研究对于低龄与高龄肺癌患者在临床流行病学特征、病理类型、预后及基因突变的差异也有不同的结论。本研究旨在阐明目前关于低龄肺癌研究的现状, 为低龄肺癌的研究提供借鉴与方向。

关键词: 肺癌; 低龄患者; 病理类型; 预后; 基因突变

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

0 引言

肺癌是人类最常见的肿瘤之一, 2012年肺癌在男性中的发病率为34.2/100 000, 女性中的发病率为13.6/100 000^[1]。肺癌已成为全球肿瘤相关死亡率最高的肿瘤, 五年生存率仅为15%左右^[2], 其好发年龄为65~70岁, 在低龄人群中的发生率低^[3]。近来许多研究表明, 低龄肺癌人群与高龄肺癌人群在性别比例、吸烟史、病理类型、预后及基因突变情况等方面存在差异。但是也有许多类似研究却得出了相反的结果。因此本综述的目的在于对目前已有的关于低龄肺癌研究进行归纳分析, 探讨低龄肺癌患者临床流行病学特征、病理类型、预后及基因突变情况。

本研究检索数据库包括: 中国知网、维普数据库、Web of Science和PubMed。检索时间从1990年1月到2016年11月。检索关键词为“肺癌”或者“肺部

恶性肿瘤”或者“支气管肿瘤”和“低龄”。文献的语言必须是中文或者英语。纳入文献必须包含低龄肺癌人群的性别比例、病理类型、肿瘤分期, 或者基因突变情况。检索出来的文献由两名研究人员独立筛选, 最后再将筛选的文献进行综合, 存在差异时, 由两人商议决定。去除重复, 排除缺乏相关完整数据的文献, 最后纳入研究文献共48篇。

1 低龄肺癌的流行病学

目前对于低龄肺癌并没有明确定义, 其在肺癌人群中的比例也局限于各个研究中, 并没有统一的数据。我们通过对1990—2016年期间关于低龄肺癌的研究进行统计分析发现, 对于低龄肺癌的年龄界定主要为≤40岁^[4-15]、45岁^[3, 16-24]或50岁^[25-33]这几个年龄段。

以≤40岁来界定低龄肺癌时, 低龄肺癌所占比例仅为2.2%~2.7%^[5, 9, 10]。其中比例最低的为Maruyama等^[11]研究的1.9%。比例最高的为Catania等^[8]研究的3.5%。当低龄的界限划为45岁时, 低龄肺癌所占比例猛增为7.7%~18.8%^[17-19]。其中比例最低的为Hsu等^[3]研究的5%。然而将低龄肺癌的年龄界限提高到50岁时, 低龄肺癌在肺癌中所占比

收稿日期: 2017-04-10; 修回日期: 2017-07-27

基金项目: 四川省科技厅基金(2014SZ0148)

作者单位: 610000 成都, 四川大学华西医院呼吸内科

通信作者: 李为民, E-mail: weimi003@yahoo.com

作者简介: 代水平(1991-), 女, 博士在读, 主要从事肺炎与肺癌的临床研究

例为6%~12.5%，与界限为45岁时比较，比例并没有明显升高^[26-27,29-30]。总的来说，>40岁以后肺癌的发生率明显升高。

非小细胞肺癌约占肺癌的86.3%^[31]。在针对非小细胞肺癌的研究中，以40、45和50岁为界限的低龄非小细胞肺癌患者占总NSCLC的比例分别为1.2%~2.1%^[12-13]、3.2%~6%^[22-23]和5.6%^[31]，也符合所有肺癌在40岁以上突然增加的规律。

2 低龄肺癌的临床特征

2.1 性别比

在所有肺癌患者中男性远多于女性，比例为2.20:1，且近两年有上升趋势^[34]。然而在低龄肺癌患者中女性的比例明显升高。在≤40岁的低龄肺癌患者中男性所占比例为43%~60.4%，而相对高龄肺癌患者中男性所占比例为71.8%~75.9%，差异均有统计学意义^[8,10-11]。Ye等^[4]研究发现，男女比例在低龄肺癌与高龄肺癌患者中没有统计学差异，但其纳入研究对象仅123例，并且高龄肺癌组男性比例高于低龄组。由于纳入研究对象例数过少，且男女比例不匹配可能导致其研究结果存在偏倚。Hsu等^[3]研究发现，当以45岁为分界时，低龄肺癌患者中男性比例为51.2%低于高龄肺癌患者中的61.8%，且差异有统计学意义。在Cornere等^[16]研究中，≤45岁肺癌患者中女性比例为67%远高于>45岁的32%，且差异有统计学意义。Gadgeel等^[27]研究中，≤50岁肺癌患者中男性比例与>50岁肺癌患者中男性比例比较差异无统计学意义，Inoue等^[26]针对手术患者的研究也得到了相似的结论。Prasad等研究也表明男女比例在低龄与高龄肺癌中比较差异并无统计学意义^[17-20,30]。

在针对非小细胞肺癌的研究中，无论将低龄的界限定为40、45还是50岁，都得到了相似的结论：低龄肺癌组中女性所占比例为42%~52.5%，大于高龄肺癌组中女性所占比例的13%~47.2%，且差异有统计学意义。只有Mauri等的研究发现，男女比例在>45岁与≤45岁的肺癌患者中差异无统计学意义，但低龄肺癌组中女性比例为18.3%，仍高于高龄肺癌组的12.5%^[22]。这表明随着年龄的增长，肺癌患者中男性比例可能逐渐增加。

2.2 吸烟史

大多数关于肺癌患者吸烟情况的研究发现，低龄肺癌人群的吸烟率要低于高龄肺癌人群。只有一篇将低龄定义为≤45岁和两篇将低龄定义为≤50岁的研究表明低龄肺癌人群与高龄肺癌人群

比较吸烟率差异无统计学意义^[22,27-28]。低龄肺癌患者吸烟情况在不同国家的研究中差异很大。其中低龄肺癌患者吸烟率最低的为中国，吸烟率为12.2%~51.3%^[4,6,18,35-36]，且在≤30岁肺癌人群中，吸烟率仅为12.2%~17.2%^[6,35-36]。在日本低龄肺癌患者吸烟率为47.4%~66%^[10,25-26,28,30]。在美国低龄肺癌患者吸烟率为80%~93%^[5,7,19,27]。

2.3 家族史

目前对于低龄肺癌肿瘤家族史的研究较少，但是总的来说低龄肺癌的发生可能与肿瘤家族史相关。Abbasowa等^[37]研究显示低龄肺癌患者中有肿瘤家族史的占44.8%，有肺癌家族史的占27.6%，在高龄肺癌患者中肿瘤家族史占36%，肺癌家族史占11.3%，且差异均有统计学意义（*P*值分别为0.028和0.0026）。Jiang等研究显示低龄与高龄肺癌患者有无肺癌家族史差异虽并无统计学意义，但比例却较高，分别为10.5%和8.3%^[18]。Ramalingam等的研究也有类似发现，低龄与高龄组有肺癌家族史的分别为9.9%和7%^[33]。Bourke等研究显示低龄组（46%）与高龄组（44%）有肿瘤家族史的比例最高，但两者比较差异也无统计学意义^[19]。

2.4 组织类型

除了Bryant等的研究^[38]，其余研究均表明腺癌所占比例在低龄肺癌患者中高于高龄肺癌患者。同时除了Dell'Amore等关于经手术治疗非小细胞肺癌的研究表明低龄肺癌患者与高龄肺癌患者鳞癌比例无明显差异外^[32]，其余研究均发现鳞癌在低龄肺癌患者中比例低于高龄肺癌组。除了1999年两篇美国的研究发现大细胞癌在肺癌组织类型中排第二位^[5,27]，其余美国、日本、意大利和土耳其等国家的研究中，腺癌和鳞癌都在肺癌的病理类型中排前两位^[7-8,11,19-20,25-26,28]。然而在中国的研究中，低龄肺癌患者中肺腺癌占比最大，而小细胞肺癌却超过鳞癌排第二位^[6,18,36,39]。

2.5 分期

许多研究表明^[3,5,7-8,11,16,18-19,21,24,35,37,39-41]，低龄肺癌患者中早期肺癌所占比例为15%~30%。在Inoue等^[26]研究中，低龄肺癌患者组早期肺癌患者比例高达76.4%。而在Mauri等^[22]研究中低龄肺癌患者组早期肺癌患者比例仅为1.8%。在以经手术治疗肺癌患者为研究对象的研究中，低龄肺癌组早期肺癌患者所占比例均大于50%^[4,20,30,32]。大多数研究表明，低龄肺癌组早期肺癌所占比例低于高龄肺癌组。仅有一篇将低龄定义为<45岁和一篇将低龄定

义为 ≤ 50 岁的研究表明, 低龄肺癌组早期肺癌比例高于高龄肺癌组^[16,32]。还有两篇研究发现将低龄定义为 ≤ 45 或50岁时, 低龄与高龄肺癌组中早期肺癌比例无差异^[3,30]。

3 低龄肺癌的诊断

许多关于肺癌患者症状的研究发现, 咳嗽与胸痛在低龄或者高龄肺癌组中都是最常见的症状, 有咳嗽症状的低龄肺癌患者占30%~58%, 有胸痛症状的低龄患者占22%~58%^[5,7,9,11,13,19,36,42]。Kuo等研究表明, 胸痛在低龄非小细胞肺癌患者中的发生率高于高龄非小细胞肺癌($P=0.04$)^[13]。Icard等研究表明约33%低龄肺癌患者无症状^[9], 且Mauri等发现无症状的低龄(≤ 45 岁)非小细胞肺癌患者多于高龄(>45 岁)非小细胞肺癌(分别为61.7%和47.6%, $P=0.004$)^[22]。Bourke及Bryant等研究表明, 肺癌在低龄(≤ 45 岁)患者中相较于高龄(>45 岁)患者更容易延误诊断^[19,38]。对转移情况进行分析发现, 低龄与高龄肺癌组并无明显差异, 最常见的为肺内、脑、骨和肝转移^[6,15,35,42]。但是杨鹭等研究发现在晚期非小细胞肺癌患者中, 低龄肺癌较高龄肺癌更容易发生脑转移^[24]。

4 低龄肺癌的治疗现状

总的来说, 低龄肺癌患者由于全身基础条件较好, 其所接受的治疗也更积极一些。除了Jiang等的研究表明低龄肺癌组接受姑息治疗的比例高于高龄肺癌组(分别为15.3%和13.4%)外, 其余有关肺癌治疗的研究都表明, 低龄肺癌患者所接受的治疗更积极。低龄肺癌患者接受化疗的比例高于高龄肺癌^[11,19,37], 且低龄肺癌患者更多接受联合化疗, 而高龄肺癌患者更多接受单药化疗^[27,37]。低龄肺癌患者接受手术治疗的比例也大于高龄肺癌患者^[13,17]。Arnold等研究表明, 低龄肺癌患者往往在确诊了以后更早开始治疗^[41]。

5 低龄肺癌的预后

关于低龄肺癌与高龄肺癌预后的研究, 不同的研究得出的结论并不一致。有两篇关于肺癌的研究显示^[18-19], 低龄肺癌患者的预后较高龄肺癌患者差; 另两篇日本的研究表明低龄肺癌患者预后好于高龄肺癌患者^[26,30]; 其余研究均表明低龄肺癌与高龄肺癌预后并无差异。而在针对NSCLC的研究中, 只有一项改良的队列病例对照研究显示, 一期的低龄肺癌较高龄肺癌预后差

(分别为59%和67%, $P<0.001$), 其余三期并无差异^[38]; 希腊的一项研究表明低龄与高龄肺癌组预后差异无统计学意义^[22]; 其余研究均表明低龄肺癌组较高龄肺癌组具有更好的预后。但是关于生存率的研究显示, 不同的研究得到的结果差异非常大。在大数量人群的研究中低龄肺癌的一年总生存率集中在50%~60%, 五年总生存率集中在10%~23%^[11,18,21,31]。

6 低龄肺癌的基因突变情况

近几年关于低龄肺癌患者基因突变情况的研究逐渐增多。而且这些研究多针对肺癌驱动基因EGFR和ALK基因。EGFR基因突变与女性、腺癌、非吸烟的相关性较强^[43-45]。Hsu等研究表明老年、非吸烟女性患者更有可能产生EGFR基因突变, 在所有患者中低龄肺癌组与高龄肺癌组EGFR阳性突变率分别为52.5%和60.6%, 而在非吸烟腺癌患者中低龄与高龄肺癌组EGFR阳性突变率分别为56.5%和68.4%^[3]。而ALK基因重排往往较EGFR突变发生年龄更小^[46-48], 有ALK基因重排的患者较EGFR突变患者约年轻11岁^[3]。在EGFR突变阴性的腺癌患者中, ALK基因突变率为9.8%, 并且低龄肺癌组中比例(14%)高于高龄肺癌组(3.4%)^[42]。Catania等研究发现, 在低龄肺癌患者中ALK基因的突变率高于EGFR突变^[8,35,49]。

7 结语

目前对低龄肺癌并没有明确的定义, 且低龄与高龄肺癌组在临床流行病学特征、病理类型、预后及基因突变情况等方面的差异没有统一的结论。但是将低龄定义为 ≤ 40 岁时, 所有研究表明肺癌患者中女性比例在低龄肺癌中高于高龄肺癌。低龄肺癌与高龄肺癌组相比, 腺癌比例大, 吸烟率低有较统一的结论。EGFR突变在女性、非吸烟和腺癌中发生率较高。少量研究发现ALK基因只与年龄相关。而预后情况各研究得出的结论差异较大。未来需要更多的大样本研究来探讨预后及基因突变情况等低龄肺癌患者中的特征。

参考文献:

- [1] Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, *et al.* The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1653-71.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] Hsu CH, Tseng CH, Chiang CJ, *et al.* Characteristics of young

- lung cancer: Analysis of Taiwan's nationwide lung cancer registry focusing on epidermal growth factor receptor mutation and smoking status[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46628-35.
- [4] Ye T, Pan Y, Wang R, *et al.* Analysis of the molecular and clinicopathologic features of surgically resected lung adenocarcinoma in patients under 40 years old[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(10): 1396-402.
- [5] Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, *et al.* Bronchogenic Carcinoma In Young Patients[J]. *J Surg Oncol*, 1999, 71(1): 29-31.
- [6] 侯广杰, 张连斌, 初向阳, 等. 小于30岁低龄肺癌患者的临床分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(5): 456-8. [Hou GJ, Zhang LB, Chu XY, *et al.* Clinical analysis of lung cancer patients younger than 30 years[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2011, 14(5): 456-8.]
- [7] Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, *et al.* Lung cancer in patients under age 40[J]. *Lung Cancer*, 2001, 32(3): 255-64.
- [8] Catania C, Botteri E, Barberis M, *et al.* Molecular features and clinical outcome of lung malignancies in very young people[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(8): 1211-21.
- [9] Icard P, Regnard JF, de Napoli S, *et al.* Primary lung cancer in young patients: a study of 82 surgically treated patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 1992, 54(1): 99-103.
- [10] Sekine I, Nishiwaki Y, Yokose T, *et al.* Young lung cancer patients in Japan: different characteristics between the sexes[J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67(5): 1451-5.
- [11] Maruyama R, Yoshino I, Yohena T, *et al.* Lung cancer in patients younger than 40 years of age[J]. *J Surg Oncol*, 2001, 77(3): 208-12.
- [12] Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, *et al.* Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(1): 23-8.
- [13] Kuo CW, Chen YM, Chao JY, *et al.* Non-small cell lung cancer in very young and very old patients[J]. *Chest*, 2000, 117(2): 354-7.
- [14] Thomas A, Chen Y, Yu T, *et al.* Trends and characteristics of young non-small cell lung cancer patients in the united states[J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 113.
- [15] 曲莉莉, 秦海峰, 刘晓晴, 等. 102例40岁以下青年非小细胞肺癌患者的临床特征及预后分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(6): 73-7. [Qu LL, Qin HF, Liu XQ, *et al.* Clinic characteristics and prognosis in 102 non-small cell lung cancer patients less than 40 years old[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(2): 73-7.]
- [16] Cornere MM, Fergusson W, Kolbe J, *et al.* Characteristics of patients with lung cancer under the age of 45 years: a case control study[J]. *Respirology*, 2001, 6(4): 293-6.
- [17] Prasad R, Verma SK, SANJAY. Comparison between young and old patients with bronchogenic carcinoma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2009, 5(1): 31-5.
- [18] Jiang Wei, Kang Yue, Shi Guangyue, *et al.* Comparisons of multiple characteristics between young and old lung cancer patients[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi(Ying Wen Ban)*, 2012, 125(1): 72-80.
- [19] Bourke W, Milstein D, Giura R, *et al.* Lung cancer in young adults[J]. *Chest*, 1992, 102(6): 1723-9.
- [20] Yazgan S, Gursoy S, Yaldiz S, *et al.* Outcome of surgery for lung cancer in young and elderly patients[J]. *Surg Today*, 2005, 35(10): 823-7.
- [21] Zhang J, Chen S F, Zhen Y, *et al.* Multicenter analysis of lung cancer patients younger than 45 years in Shanghai[J]. *Cancer*, 2010, 116(15): 3656-62.
- [22] Mauri D, Pentheroudakis G, Bafaloukos D, *et al.* Non-small cell lung cancer in the young: a retrospective analysis of diagnosis, management and outcome data[J]. *Anticancer Rre*, 2006, 26(4B): 3175-81.
- [23] Gomes R, Dabó H, Queiroga H, *et al.* Non-small cell lung cancer in young patients-a retrospective analysis of 10 years in a tertiary university hospital[J]. *Rev Port Pneumol*, 2016, 22(2): 125-6.
- [24] 杨鹭, 卢启应, 吴梅娜, 等. 老年与青年晚期非小细胞肺癌患者的临床特点及预后分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(11): 830-4. [Yang L, Lu QY, Wu MN, *et al.* A retrospective analysis: comparison of the clinical characteristics and prognosis in elderly and young patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2009, 32(11): 830-4.]
- [25] Igata F, Uchino J, Fujita M, *et al.* Clinical Features of Lung Cancer in Japanese Patients Aged Under 50[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(7): 3377-80.
- [26] Inoue M, Okumura M, Sawabata N, *et al.* Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: the Japanese Lung Cancer Registry Study 2004[J]. *Lung cancer*, 2014, 83(2): 246-51.
- [27] Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, *et al.* Lung cancer in patients <50 years of age: the experience of an academic multidisciplinary program[J]. *Chest*, 1999, 115(5): 1232-6.
- [28] Veness MJ, Delaney G, Berry M. Lung cancer in patients aged 50 years and younger: clinical characteristics, treatment details and outcome[J]. *Australas Radiol*, 1999, 43(3): 328-33.
- [29] Radzikowska E, Roszkowski K, Głaz P. Lung cancer in patients under 50 years old[J]. *Lung Cancer*, 2001, 33(2-3): 203-11.
- [30] Minami H, Yoshimura M, Matsuoka H, *et al.* Lung cancer treated surgically in patients <50 years of age[J]. *Chest*, 2001, 120(1): 32-6.
- [31] Lara MS, Brunson A, Wun T, *et al.* Predictors of survival for younger patients less than 50 years of age with non-small cell lung cancer (NSCLC): a California Cancer Registry analysis[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2): 264-9.
- [32] Dell'Amore A, Monteverde M, Martucci N, *et al.* Surgery for non-small cell lung cancer in younger patients: what are the differences?[J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(1): 62-8.
- [33] Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, *et al.* Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(2): 651-7.
- [34] 张仁锋, 张岩, 温丰标, 等. 6058例肺癌患者病理类型和临床

- 流行病学特征的分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(3): 129-35.
[Zhang RF, Zhang Y, Wen FB, *et al.* Analysis of Pathological Types and Clinical Epidemiology of 6,058 Patients with Lung Cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2016, 19(3): 129-35.]
- [35] Wang Y, Chen J, Ding W, *et al.* Clinical Features and Gene Mutations of Lung Cancer Patients 30 Years of Age or Younger[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0136659.
- [36] 赵静, 王孟昭, 李龙芸, 等. 年龄小于30岁肺部肿瘤患者临床特征分析[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(2): 174-8.
[Zhao J, Wang MZ, Li LY, *et al.* Clinical features of pulmonary malignancies in patients younger than 30 years of age[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2010, 32(2): 174-8.]
- [37] Abbasowa L, Madsen PH. Lung cancer in younger patients[J]. Dan Med J, 2016, 63(7): pii: A5248.
- [38] Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(5): 1735-9.
- [39] 伊力亚尔·复合丁, 艾比布拉·吾斯曼, 吴明拜, 等. 新疆不同民族青年肺癌99例临床分析[J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7(6): 512-4.
[Sheyhidin I, Wusiman A, Wu MB, *et al.* Clinical analysis of 99 young patients with lung cancer in different nationalities in Xinjiang[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2004, 7(6): 512-4.]
- [40] Liu M, Cai X, Lv C, *et al.* Clinical significance of age at diagnosis among young non-small cell lung cancer patients under 40 years old: a population-based study[J]. Oncotarget, 2015, 6(42): 44963-70.
- [41] Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, *et al.* Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(7): 1121-31.
- [42] Vandenbussche CJ, Illei PB, Lin MT, *et al.* Molecular alterations in non-small cell lung carcinomas of the young[J]. Hum Pathol, 2014, 45(12): 2379-87.
- [43] Bareschino MA, Schettino C, Rossi A, *et al.* Treatment of advanced non small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2011, 3(2): 122-33.
- [44] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, *et al.* Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(5): 339-46.
- [45] 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): 154-62.
- [46] Hsu KH, Ho CC, Hsia TC, *et al.* Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naïve lung adenocarcinoma in Taiwan[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120852.
- [47] Guo Y, Ma J, Lyu X, *et al.* Non-small cell lung cancer with EML4-ALK translocation in Chinese male never-smokers is characterized with early-onset[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 834.
- [48] Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, *et al.* Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. JAMA Oncol, 2015, 2(3): 313-20.
- [49] Nagashima O, Ohashi R, Yoshioka Y, *et al.* High prevalence of gene abnormalities in young patients with lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(1): 27-30.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨卉]