

·论 著·

ROS1 在肾透明细胞癌患者的预后价值

贺 宁¹, 李乐乐², 胡塔拉², 许瑞峰², 高乌尼日², 赖 灿³, 于 磊⁴, 孟 彦²

(1. 呼和浩特市第二医院血液透析科, 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古医科大学附属医院肾内科, 呼和浩特 010050; 3. 北京大学肿瘤医院内蒙古医院胃肠外科, 呼和浩特 010010; 4. 内蒙古自治区人民医院肾内科, 呼和浩特 010020)

[摘要] 目的 研究 ROS1 在肾透明细胞癌 (renal clear cell carcinoma, ccRCC) 中的作用。方法 我们运用癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Map, TCGA) 和基因表达综合数据库 (Comprehensive Database of Gene Expression, GEO, GSE781) 分析 ROS1 表达。采用 Pearson χ^2 检验分析 ROS1 的表达与临床病理变量的关系, 运用单因素/多因素的临床变量与预后关联的 Cox 回归分析, Kaplan-Meier 建立生存曲线, 在进行比较差异生存曲线。结果 在单因素和多因素分析中, 评估患者预后因素与生存结果之间的关系。与对照组相比, ROS1 的表达在癌症组织中上调 ($P < 0.05$), 在单因素 Cox 回归分析中, ROS1 在 TCGA 和 GSE781 数据库中与疾病预后显著相关 ($P < 0.05$)。ROS1 高表达的患者 12 年总生存率 (overall survival, OS) 发生率明显低于低表达组 [风险比 (hazard ratio, HR) = 2.11, 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 1.54~2.88, $P < 0.001$], 同样的 ROS1 高表达的患者 12 年疾病特异性生存期 (disease specific survival, DSS) 发生率明显低于低表达组 (HR = 2.34, 95% CI 1.56~3.50, $P < 0.001$)。在多因素 Cox 回归分析中, ROS1 高表达对 OS (HR = 2.020, 95% CI 1.185~3.442, $P = 0.010$) 和无病生存率 (disease-free survival, DFS) (HR = 2.369, 95% CI 1.201~4.671, $P = 0.013$) 都是独立的预后标志物。结论 在肾透明细胞癌病程进展中 ROS1 高表达, 故 ROS1 对肾透明细胞癌患者的预后有一定意义。

[关键词] 肾透明细胞癌; ROS1; 生物标志物

[中图分类号] R737.11 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.03.003

Prognostic Value of ROS1 in Patients With Renal Clear Cell Carcinoma

HE Ning¹, LI Le-le², HU Ta-la², XU Rui-feng², GAO Wu-ni-ri², LAI Can³, YU Lei⁴, MENG Yan²

(1. Department of Hemodialysis, the No.2 Hospital of Hohhot, Hohhot 010020, China; 2. Division of Nephrology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 3. Division of Gastrointestinal Surgery, Peking University Oncology Hospital Inner Mongolia Hospital, Hohhot 010010, China; 4. Division of Nephrology, the People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010020, China)

Abstract: Objective To study the role of ROS1 in renal clear cell carcinoma (ccRCC). **Methods** We used The Cancer Genome Map (TCGA) and the Comprehensive Database of Gene Expression (GEO, GSE781) to analyze ROS1 expression. Pearson χ^2 test was used to analyze the relationship between ROS1 expression and clinical pathological

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81960143); 内蒙古自治区“十四五”社会公益领域重点研发和成果转化计划项目 (2022YFSH0087, 2022YFSH0010); 内蒙古自然科学基金面上项目 (2022MS08063); 2022 年度内蒙古卫生健康科技计划项目 (202201293); 内蒙古医科大学“致远”人才计划“治学”人才项目 (ZY0130015); 内蒙古医科大学“三位一体”大学生创新创业培育项目 (SWYT2020008); 内蒙古自治区“草原英才”青年创新人才项目。

[作者简介] 贺宁 (1991-), 女, 内蒙古自治区巴彦淖尔人, 医学硕士, 主治医师, 主要研究方向为泌尿系统肿瘤。

[通讯作者] 孟彦, Tel: 0471-3451251, E-mail: mbao124@qq.com。

variables. Cox regression analysis was used to analyze the correlation between clinical variables and the prognosis of single factor/multiple factors. Kaplan - Meier established a survival curve and compared the different survival curves.

Results The relationship between prognostic factors and survival outcomes was evaluated in univariate and multivariate analysis. Compared with the control group, the expression of ROS1 was up-regulated in cancer tissues ($P<0.05$). In univariate Cox regression analysis, ROS1 was significantly correlated with disease prognosis in TCGA and GSE781 databases ($P<0.05$). The incidence of 12-year overall survival (OS) in patients with high expression of ROS1 was significantly lower than that in the low expression group [hazard ratio (HR) = 2.11, 95% (confidence interval (CI) 1.54~2.88, $P<0.001$). The incidence of 12-year disease specific survival (DSS) in patients with high expression of ROS1 was significantly lower than that in the low expression group (HR=2.34, 95% CI 1.56~3.50, $P<0.001$). In multivariate Cox regression analysis, high expression of ROS1 was an independent prognostic marker for OS (HR=2.020, 95% CI 1.185~3.442, $P=0.010$) and disease-free survival (DFS) (HR=2.369, 95% CI 1.201~4.671, $P=0.013$). **Conclusions** ROS1 was highly expressed in the progression of renal clear cell carcinoma, so ROS1 had certain significance for the prognosis of patients with renal clear cell carcinoma.

Key words: renal clear cell carcinoma; ROS1; biomarkers

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)约占肾脏恶性肿瘤的80%~90%,是泌尿系统中发病率仅次于前列腺癌、膀胱癌的恶性肿瘤^[1],最常见的病理类型是肾透明细胞癌(renal clear cell carcinoma, ccRCC),其发病率高,预后差^[2]。ccRCC对传统化疗不敏感,靶向治疗有效但价格昂贵,常采用根治性或局部肾切除术^[3]。ccRCC在早期无明显临床症状,确诊时三分之一的患者已经出现远处转移^[4]。虽然手术切除可以有效地解决ccRCC,但仍有20%~40%的患者出现局部复发、术后复发或远处转移^[5-6]。随着许多靶向药物的批准,其取代了细胞因子疗法,成为大多数肾透明细胞癌患者的首选治疗方法^[7-9]。综上所述,探索更加有效的预后生物标志物具有重要意义。c-ros肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS proto-oncogene1 receptor tyrosine kinase, ROS1)由位于染色体6q22.1的ROS1基因编码,属于酪氨酸激酶胰岛素受体亚家族,于1986年在涉及鸡肉瘤RNA UR2肿瘤病毒的研究中首次被发现^[10]。研究发现,ROS1在各种癌症中存在过度表达,包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、胶质母细胞瘤等,然而这种过度表达的临床相关性尚未完全检测^[10-12]。ROS1的融合基因可见于胶质母细胞瘤、胆管癌、肺癌、胃癌、结肠癌、炎性肌纤维母细胞瘤等^[13],ROS1的表达可能是肾透明细胞癌预后不良的因素,本研究主要是探讨ROS1在肾透明细胞癌中的作用。

1 材料和方法

1.1 TCGA和GSE781数据库

癌症基因组图(The Cancer Genome Atlas,

TCGA)数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)和基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)的纳入标准如下:(1)病理诊断ccRCC;(2)无辅助治疗,包括化疗和放疗;(3)完整的生存信息。在TCGA数据库中,数据更新完成于2019年12月18日,在GEO(GSE781)数据库中,数据更新完成于2021年3月9日。

1.2 统计分析

采用Pearson χ^2 检验分析ROS1的表达与临床病理变量的关系(必要时采用Fisher精确检验)。用Kaplan-Meier建立的生存曲线,在进行比较差异生存曲线时,采用对数秩检验。运用单因素/多因素的临床变量与预后关联的Cox回归分析, $P<0.05$ 有统计学意义。采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理。

2 结果

2.1 ROS1表达与临床病理特征的关系

在539例患者中,ccRCC患者的组织中肿瘤分期($P<0.001$)、远处转移($P=0.027$)、病理分期($P=0.028$)、组织学分期($P<0.001$),ROS1高表达及低表达间差异具有统计学意义($P<0.05$)。不同的性别、年龄、淋巴结转移的ccRCC组织中,ROS1的高表达及低表达间差异无统计学意义($P>0.05$,见表1)。

2.2 ccRCC患者预后分析

在单因素Cox回归分析中,ccRCC患者的患病年龄、T期(T3、T4)、N期(N1)、M期(M1)、病理分期(Stage III、Stage IV)、ROS1(High)与肿瘤总生存

表1 ROS1表达与临床病理特征的关系

Tab.1 The relationship between ROS1 expression and clinicopathological characteristics *n*(%)

Characteristic	Low expression of ROS1 (<i>n</i> =269)	High expression of ROS1 (<i>n</i> =270)	<i>P</i>
Gender			0.903
Female	94(17.4%)	92(17.1%)	
Male	175(32.5%)	178(33%)	
Age			0.518
≤60	130(24.1%)	139(25.8%)	
>60	139(25.8%)	131(24.3%)	
T stage			<0.001
T1	150(27.8%)	128(23.7%)	
T2	40(7.4%)	31(5.8%)	
T3	79(14.7%)	100(18.6%)	
T4	0(0%)	11(2%)	
N stage			0.133
N0	130(50.6%)	111(43.2%)	
N1	5(1.9%)	11(4.3%)	
M stage			0.027
M0	215(42.5%)	213(42.1%)	
M1	28(5.5%)	50(9.9%)	
Pathologic stage			0.028
Stage I	148(27.6%)	124(23.1%)	
Stage II	32(6%)	27(5%)	
Stage III	57(10.6%)	66(12.3%)	
Stage IV	30(5.6%)	52(9.7%)	
Histologic grade			<0.001
G1	9(1.7%)	5(0.9%)	
G2	127(23.9%)	108(20.3%)	
G3	113(21.3%)	94(17.7%)	
G4	16(3%)	59(11.1%)	

期(overall survival, OS)相关,而T期(T2、T3)、N期(N1)、M期(M1)、病理分期(Stage II、Stage III、Stage IV)、ROS1(High)与无病生存期(disease free survival, DFS)相关。在多因素Cox回归分析中,患者的患病年龄、ROS1(High)与OS相关,而病理分期(Stage IV)、ROS1(High)与DFS相关(表2和表3)。

2.3 运用生物学信息预测肾癌中ROS1的表达模式

使用TCGA及GSE781数据库预测ROS1的表达情况,对TCGA数据库的ccRCC数据,进行非配对样本表达差异分析,ROS1在癌组织中的表达显

著低于正常组织($P<0.001$,图1A)。ccRCC患者肿瘤分期的T1到T4,进行临床相关性分析,各个肿瘤分期之间虽稍有浮动,但患者T1到T4无显著性差异,无统计学意义(图1B)。在GSE781数据库中再次验证ROS1的表达情况,ROS1在癌组织中高表达,显著高于正常组织($P<0.001$,图1C)。

2.4 ROS1表达对ccRCC患者OS及无复发生存的影响

使用Kaplan-Meier生存分析绘制ccRCC患者的生存曲线,分析ROS1表达对ccRCC患者OS及无复发生存(recurrence-free survival, RFS)的影响。ROS1的高表达与两组患者的不良预后密切

表 2 ccRCC 患者 ROS1 表达和 OS 的单变量和多变量 Cox 风险比分析

Tab.2 Univariate and multivariate Cox proportional hazards analysis of ROS1 expression and OS for patients with ccRCC in the validation cohort

Characteristics	Total(<i>n</i>)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		HR(95%CI)	<i>P</i> value	HR(95%CI)	<i>P</i> value
Gender	539				
Female	186	Reference			
Male	353	0.930 (0.682~1.268)	0.648		
Age	539				
≤60	269	Reference			
>60	270	1.765 (1.298~2.398)	<0.001	1.923 (1.128~3.277)	0.016
T stage	539				
T1	278	Reference			
T2	71	1.515 (0.908~2.526)	0.112	0.157 (0.012~2.045)	
T3	179	3.354 (2.373~4.742)	<0.001	0.461 (0.053~3.974)	0.481
T4	11	10.829 (5.467~21.451)	<0.001	0.536 (0.042~6.911)	0.633
N stage	257				
N0	241	Reference			
N1	16	3.453 (1.832~6.508)	<0.001	0.812 (0.162~4.078)	0.800
M stage	506				
M0	428	Reference			
M1	78	4.389 (3.212~5.999)	<0.001	0.978 (0.080~11.973)	0.986
Pathologic stage	536				
Stage I	272	Reference			
Stage II	59	1.207 (0.650~2.241)	0.551	6.291 (0.409~96.761)	0.187
Stage III	123	2.705 (1.800~4.064)	<0.001	4.409 (0.478~40.632)	0.190
Stage IV	82	6.692 (4.566~9.808)	<0.001	20.971 (0.753~584.159)	0.073
ROS1	539				
Low	270	Reference			
High	269	2.074 (1.518~2.834)	<0.001	2.020 (1.185~3.442)	0.010

相关,在单因素 Cox 回归分析中,ROS1 高表达是 ccRCC 患者 TCGA 数据库中 OS 的预测因子[风险比(hazard ratio, HR)=2.074, 95%可信区间(confidence interval, CI) 1.518~2.834, $P<0.001$], 同样是 GSE781 数据库 RFS 的预测因子(HR=2.307, 95%CI 1.540~3.455, $P<0.001$), 因此,可将患者分为 ROS1 高表达组和 ROS1 低表达组,在 TCGA 数据库中,如图所示的两组患者生存曲线,ROS1 高表达的患者 12 年 OS 发生率明显低于低表达(HR=2.11, 95%CI 1.54~2.88, $P<0.001$, 图 2A), 两组间差异具有统计学意义,同样的 ROS1 高表达的患者 12 年疾病特异性生存期(disease specific survival, DSS)发生率明显低于低表达组(HR=2.34, 95%CI

1.56~3.50, $P<0.001$, 图 2B), 两组间差异具有统计学意义。

3 讨论

肾透明细胞癌发病率高,预后差,在诊断时往往已出现了远处转移,错失了最适合的治疗时机,给患者的生活带来了巨大的痛苦,然而本文研究发现 ROS1 在 ccRCC 的整个病程中高表达,对指导 ccRCC 患者的预后有一定意义。为了得到可靠的结论,我们通过 TCGA 和 GSE781 数据库,验证 ROS1 的预后价值,对 TCGA 数据库的 ccRCC 数据,进行非配对样本表达差异分析,ROS1 在癌症组织中低表达,在 ccRCC 各分期中 ROS1 表达无显著性

表3 ccRCC患者ROS1表达和DFS的单变量和多变量Cox风险比分析

Tab.3 Univariate and multivariate Cox proportional hazards analysis of ROS1 expression and DFS for patients with ccRCC in the validation cohort

Characteristics	Total (n)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Gender	528				
Female	180	Reference			
Male	348	1.220 (0.807~1.845)	0.346		
Age	528				
≤60	265	Reference			
>60	263	1.335 (0.914~1.950)	0.135		
T stage	528				
T1	276	Reference			
T2	70	4.434 (2.185~8.997)	<0.001	0.427 (0.030~6.059)	0.530
T3	172	8.802 (4.951~15.649)	<0.001	0.732 (0.080~6.719)	0.783
T4	10	33.485 (14.458~77.551)	<0.001	1.021 (0.063~16.487)	0.988
N stage	255				
N0	240	Reference			
N1	15	3.852 (1.825~8.132)	<0.001	0.486 (0.071~3.306)	0.461
M stage	495				
M0	421	Reference			
M1	74	9.108 (6.209~13.361)	<0.001	0.864 (0.059~12.610)	0.915
Pathologic stage	525				
Stage I	270	Reference			
Stage II	58	4.219 (1.675~10.631)	0.002	4.715 (0.263~84.514)	0.292
Stage III	119	7.897 (3.738~16.684)	<0.001	6.403 (0.576~71.117)	0.131
Stage IV	78	31.304 (15.527~63.112)	<0.001	48.690 (1.303~1 819.040)	0.035
ROS1	528				
Low	264	Reference			
High	264	2.307 (1.540~3.455)	<0.001	2.369 (1.201~4.671)	0.013

差异,而在GSE781数据库中发现ROS1在癌组织中高表达,显著高于正常组织。ROS1在癌症组织中有低表达,也有高表达的情况发生,结合单因素/多因素的临床变量与预后关联的Cox回归分析,ROS1高表达与患者预后相关,说明ROS1在肾透明细胞癌组织中表达可能上调,ROS1表达上调能够促进ccRCC的疾病进展,然后通过ROS1的表达对ccRCC患者的OS及RFS的影响进一步验证,在多因素Cox回归分析中,患者的患病年龄、ROS1(High)会影响肿瘤生存期,而病理分期(Stage IV)、ROS1(High)会影响DFS,故ROS1是多因素Cox回归分析中OS和RFS的独立预后因素。ROS1高表达与肾透明细胞癌患者的肿瘤分期、远处转移、病

理分期、组织学分期有关,而与患者的性别、年龄、淋巴结受累无关,所有这些发现提示ROS1在ccRCC的发生、发展中起重要作用。从GSE数据库中发现,ROS1在癌组织中高表达,之后由ROS1在恶性肿瘤的临床病理特征关系中,我们推测出ROS1可能是肾透明细胞癌的潜在生物标志物。ROS1可以作为TCGA数据库中OS和GSE781数据库中RFS的预测因子,在两组患者生存曲线中,随着随访时间的增加,患者的生存率逐渐下降,但是ROS1高表达的患者12年OS和DFS发生率均明显低于低表达组,ROS1低表达的患者较ROS1高表达的患者12年的生存率高,在ccRCC的病程中ROS1高表达的患者预后较差。

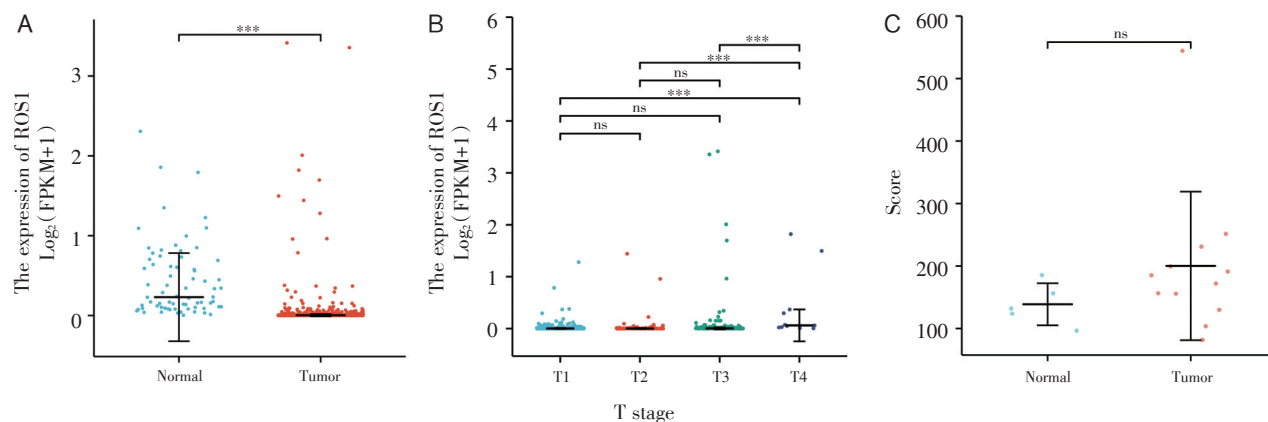


图1 在TCGA数据库中分析ccRCC患者的差异表达情况

Fig.1 Differential expression of ccRCC patients in TCGA database

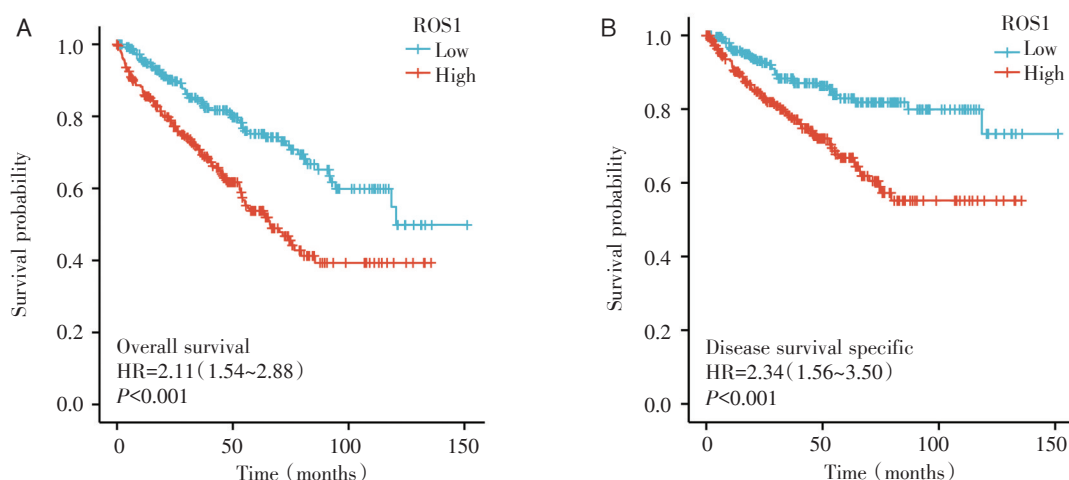


图2 ccRCC患者ROS1表达的生存分析

Fig.2 Survival analysis of ROS1 expression in patients with ccRCC

ROS1 属于酪氨酸激酶胰岛素受体亚家族成员之一,其在成人肾脏中表达最高,小脑、周围神经、胃、小肠和结肠组织中也有表达,但在其他组织中表达较低^[14]。ROS1在肺癌中研究较多,据报道正常人的肺组织中缺乏ROS1蛋白表达^[14],ROS在早期和晚期肺癌中高表达,ROS在肺癌病程的进展中有重要作用^[15],并发现许多能与ROS1融合的基因,如:CD74、SLC34A2、TPM3、SDC4、EZR、LRIG3、FIG、KDEL2、CCDC6^[16-18],在NSCLC、肺腺癌的患病率各不相同,其中FIG-ROS1已被确定为胆管癌的潜在驱动因素,FIG-ROS1两种亚型的表达在异种移植模型中诱导肿瘤发生^[19]。Rimkunas等人报道,在大多数腺癌中,ROS1表达的蛋白在细胞质中扩散,尤其是CD74-ROS1融合模式^[14]。在对20例乳腺纤维腺瘤患者的基因表达谱进行调查,

发现c-ROS在水平比正常组织高出两倍以上^[20]。在致癌物诱导的大鼠胃、肝脏中发现c-ROS表达的癌症模型^[21]。在本研究中同样发现,ROS1在ccRCC癌组织中高表达,ROS1高表达的患者预后差且远期生存率下降。

本文的研究是以分析TCGA和GSE数据库为基础,选择的数据都来源于上述数据库,数据的选择有一定的局限,为了得到更准确的结果,追求检索到尽可能多的数据,在数据的处理中数据集多,可能造成分析时不能避免和去除的批间差。在研究中没有进一步结合临床样本进行验证,缺少相应的临床相关性研究,不能结合临床信息进行分析。文章中存在相关文献的稀缺,ROS1在肿瘤的发生发展中未广泛进行研究,在肺癌中相对较多,参考文献多有ROS1在肺癌中研究。

总之,通过以上的研究揭示了ROS1在肾透明细胞癌中的预测价值。我们的发现有力地证明ROS1具有预测疾病预后的潜力,可能是肾透明细胞癌的一个新的生物标志物。我们的结果为进一步研究ROS1促进肾透明细胞癌进展和转移的机制提供了依据。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] GREMEL G, DJUREINOVIC D, NIINIVIRTA M, et al. A systematic search strategy identifies cubilin as independent prognostic marker for renal cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):9.
- [3] BALL M W. Surgical management of metastatic renal cell carcinoma [J]. *Discov Med*, 2017, 23(129):379-387.
- [4] LI M, ZHANG G B, ZHANG X F, et al. Overexpression of B7-H3 in CD14⁺ monocytes is associated with renal cell carcinoma progression [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(12):349-355.
- [5] YANG F, ZHOU X C, DU S K, et al. LIM and SH3 domain protein 1 (LASP - 1) overexpression was associated with aggressive phenotype and poor prognosis in clear cell renal cell cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100557.
- [6] TENG J F, GAO Y, CHEN M, et al. Prognostic value of clinical and pathological factors for surgically treated localized clear cell renal cell carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(9):1640-1644.
- [7] ROSSI S H, KLATTE T, SMITH J, et al. Epidemiology and screening for renal cancer [J]. *World J Urol*, 2018, 36(9):1341-1353.
- [8] CAPITANIO U, BENSALAH K, BEX A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(1):74-84.
- [9] MEDINA - RICO M, RAMOS H L, LOBO M, et al. Epidemiology of renal cancer in developing countries: review of the literature [J]. *Can Urol Assoc J*, 2018, 12(3):E154-E162.
- [10] BIRCHMEIER C, SHARMA S, WIGLER M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(24):9270-9274.
- [11] DELAHUNT B, SRIGLEY J R, MONTIRONI R, et al. Advances in renal neoplasia: recommendations from the 2012 International Society of Urological Pathology Consensus Conference [J]. *Urology*, 2014, 83(5):969-974.
- [12] LEE H J, SEOL H S, KIM J Y, et al. ROS1 receptor tyrosine kinase, a druggable target, is frequently overexpressed in non-small cell lung carcinomas via genetic and epigenetic mechanisms [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1):200-208.
- [13] UGUEN A, DE BRAEKELEER M. ROS1 fusions in cancer: a review [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(16):1911-1928.
- [14] LIN J, SHAW A T. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11):1611-1625.
- [15] SCELO G, LAROSE T L. Epidemiology and risk factors for kidney cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(36):3574.
- [16] SHAW A T, KIM D W, NAKAGAWA K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK - positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25):2385-2394.
- [17] SHAW A T, CAMIDGE D R, ENGELMAN J A. Clinical activity of crizotinib in advanced non - small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 30(15S):Abstr7508.
- [18] DAVIES K D, LE A T, THEODORO M F, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 18(17):4570-4579.
- [19] LIN J J, RITTERHOUSE L L, ALI S M, et al. ROS1 fusions rarely overlap with other oncogenic drivers in non - small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(5):872-877.
- [20] EOM M, HAN A, YI S Y, et al. RHEB expression in fibroadenomas of the breast [J]. *Pathol Int*, 2018, 58(4):226-232.
- [21] CHENG K, CAI N, ZHU J, et al. Tumor - associated macrophages in liver cancer: from mechanisms to therapy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(11):1112-1140.

[收稿日期] 2021-12-02