

# 吸烟对原发性肺腺癌患者组织学亚型特征及预后的影响\*

徐 艳, 谭维维, 樊 萍, 杨宗泽, 张 姝, 席佳蕾, 王亚曦, 胡 迅<sup>△</sup>

四川大学华西医院 临床研究管理部生物样本库(成都 610041)

**【摘要】 目的** 探讨在中国肺腺癌患者中,吸烟对组织形态学特征及预后的影响。**方法** 266例原发性肺腺癌患者按照2011年肺腺癌国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会(International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society, IASLC/ATS/ERS)新分类方法进行组织学亚型重新分类,分析吸烟状况等各种临床病理特征与组织学亚型的关系以及对患者术后生存期的影响。**结果** 组织学亚型主要为腺泡状为主型(30.1%)、乳头状为主型(26.7%)、实体状为主型(25.9%)、贴壁状为主型(11.7%)。吸烟状况与组织学亚型有关,实体状为主型患者组中,吸烟患者所占比例高于不吸烟患者,而其它亚型组中则均为不吸烟患者所占比例更高( $P<0.05$ )。Cox比例风险回归模型分析显示,在整体患者中,组织学亚型及TNM分期是术后生存期的预测因子;将患者分为吸烟患者和不吸烟患者,TNM分期在两类患者中均为术后生存期的预测因子,而组织学亚型则只在吸烟患者中显示对预后具有显著性影响[标准偏回归系数( $B$ )=0.898,相对危险度( $RR$ )=2.455],与非实体状为主型患者比较,实体状为主型患者的预后明显较差。**结论** 吸烟与实体状为主亚型关联,并进一步对预后造成影响。

**【关键词】** 吸烟 原发性肺腺癌 组织学亚型 预后

**Impact of Smoking on the Histological Subtype and Outcome of the Primary Lung Adenocarcinoma** XU Yan, TAN Wei-wei, FAN Ping, YANG Zong-ze, ZHANG Shu, XI Jia-lei, WANG Ya-xi, HU Xun<sup>△</sup>. West China Biobanks, Department of Clinical Research Management, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: hxxhu99@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of smoking on the histological subtype and prognosis of patients with lung adenocarcinoma (LAC) in China. **Methods** According to the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS) classification, 266 donors with primary LAC were reclassified. The correlation between clinicopathological factors including smoking status and the histological subtype was analyzed, and survival analysis was used to analyze the prognosis of primary LAC. **Results** There were four main histological subtypes including acinar predominant adenocarcinoma (APA) 30.1%, papillary predominant adenocarcinoma (PPA) 26.7%, solid predominant adenocarcinoma (SPA) 25.9%, and lepidic predominant adenocarcinoma (LPA) 11.7%. Smoking was associated with the histological subtype. The proportion of smokers was significantly higher than non-smokers in the SPA group, and the proportion of non-smokers was higher in other subtypes group. Cox regression model showed that the histological subtype and TNM stage were the independent predictors of prognostic in all patients. TNM stage was the predictor of postoperative survival in both smokers and non-smokers, and histological subtypes was the predictor only in smokers ( $\beta=0.898$ ,  $RR=2.455$ ). Compared with the non-SPA group, the prognosis of the SPA group was significantly worse. **Conclusion** Smoking is associated with SPA subtype, which affect the prognosis of primary LAC.

**【Key words】** Smoking Primary lung adenocarcinoma Histological subtype Prognosis

肺癌是全世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。肿瘤流行病学调查研究显示,我国肺癌死亡率从上世纪70年代中期开始就一直呈持续上

升趋势<sup>[2]</sup>。肺腺癌(lung adenocarcinomas, LAC)是肺癌中最常见的组织类型,约占肺癌患者的50%<sup>[3]</sup>。LAC的病理组织学亚型呈现高度异质性,根据2011肺腺癌国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会(International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/

\* 国家重点研发计划项目(No. 2016YFC1201700)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: hxxhu99@163.com

European Respiratory Society, IASLC/ATS/ERS) 提出的 LAC 分类标准所开展的研究提示,不同组织学亚型对于预后的预测具有重要价值,如有报道显示浸润性 LAC 中的实体状为主及微乳头状为主两种亚型与预后差相关<sup>[4-5]</sup>。大量的流行病学研究证实 85% 以上的肺癌发生与吸烟行为相关,即吸烟行为是肺癌发生最主要的危险因素<sup>[6]</sup>,在 LAC 患者中,与不吸烟人群相比,吸烟人群的预后明显较差<sup>[7-9]</sup>。同时,有研究认为吸烟可能是影响肺癌病理组织学亚型形成的因素<sup>[10]</sup>。鉴于此,本研究以 266 例原发性 LAC 患者为研究对象,探讨中国人群中 LAC 患者的吸烟状况与组织学亚型及预后之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集 2009 年 6 月至 2011 年 12 月期间在四川大学华西医院接受手术切除的原发性 LAC 患者 266 例,纳入标准:①术前未行辅助放、化疗;②术后病理诊断明确为 LAC;③随访时间 3 年以上,相关临床及随访资料完整。回顾性分析患者的性别、年龄、肿瘤大小、淋巴结转移状况、胸膜受累状况、TNM 分期、吸烟状况及总生存期(overall survival, OS)等资料。其中,吸烟者定义为一生中累计吸烟超过 100 支者;而从不吸烟或一生中累计吸烟少于 100 支者定义为不吸烟者<sup>[11]</sup>;TNM 分期采用第八版国际肺癌 TNM 分期标准<sup>[12]</sup>;OS 定义为从手术之日起至与 LAC 相关死亡或最后一次随访日之间的时间间隔<sup>[13]</sup>。本研究经四川大学华西医院伦理委员会批准,批号:2009 年 审(18)号,所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 组织学亚型分类

手术切除标本采用体积分数为 4% 的甲醛固定、常规脱水、石蜡包埋后切成 4  $\mu\text{m}$  切片进行 HE 染色并封固。根据 2011 年 LAC 的分类标准<sup>[14]</sup>,由两位经验丰富的病理医师对每例肿瘤切片进行重新读片,以 5% 的增量半定量法评估组织学亚型,各种肿瘤组织学亚型成分中所占比例最大并至少占肿瘤组织成分 30% 者定义为主要亚型<sup>[15]</sup>。

### 1.3 统计学方法

分析吸烟状况等临床病理特征在不同组织学亚型组间的分布差异采用卡方检验;Kaplan-Meier 生存分析法进行单变量生存分析,Cox 回归模型分析进行预后的多变量分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学

意义。

## 2 结果

### 2.1 临床病理特征

266 例患者年龄 30 ~ 82 岁,其中 162 例(60.9%)患者  $\leq 60$  岁;男性 132 例(49.6%),女性 134 例(50.4%);吸烟患者 102 例(38.3%),不吸烟患者 164 例(61.7%),其中男性患者中 98 例(74.2%)为吸烟者,女性患者则大部分为不吸烟者(130 例,97.0%)。所有肿瘤组织均为浸润性腺癌,26 例(9.8%)肿瘤组织为单一亚型,其它肿瘤组织至少有 2 种生长模式(混合亚型);根据主要亚型分类标准,单一亚型及混合亚型中所占比例最大并至少占肿瘤组织成分 30% 者定义为主要亚型,包括:腺泡状为主型(acinar predominant invasive adenocarcinoma, APA)80 例(30.1%)、乳头状为主型(papillary predominant invasive adenocarcinoma, PPA)71 例(26.7%)、实体状为主型(solid predominant invasive adenocarcinoma, SPA)69 例(25.9%)、贴壁状为主型(lepoidic predominant invasive adenocarcinoma, LPA)31 例(11.7%)、微乳头状为主型(micropapillary predominant invasive adenocarcinoma, MPA)6 例(2.3%)及变异型 9 例(3.4%)。111 例(41.7%)肿瘤最大径  $\leq 3$  cm,155 例(58.3%)肿瘤最大径  $> 3$  cm;114 例(42.9%)有淋巴结转移,152 例(57.1%)无淋巴结转移;70 例(26.3%)有胸膜受累,196 例(73.7%)无胸膜受累;TNM 分期为 I 期 85 例(32%)、II 期 67 例(25.2%)、III 期 100 例(37.6%)及 IV 期 14 例(5.3%)。其中 I 期包括 IA2 期 16 例(6.0%)、IB 期 69 例(25.9%);II 期包括 IIA 期 10 例(3.8%)、IIB 期 57 例(21.4%);III 期包括 IIIA 期 73 例(27.4%)、IIIB 期 27 例(10.2%)。

### 2.2 临床病理特征与组织学亚型之间的关系

为提高统计检验效能,只对样本量大于 10 例的 4 个组织学亚型组进行分析(共 251 例),结果(表 1)显示年龄、性别、肿瘤最大径、淋巴结转移状况、胸膜受累状况、TNM 分期均与组织学亚型无关;吸烟状况与组织学亚型有关( $P = 0.003$ ),SPA 亚型中吸烟患者比例高于其余 3 种亚型( $P < 0.05$ ),而其余 3 种亚型间吸烟患者比例的差异无统计学意义。

进一步将组织学亚型分为 SPA 组与非 SPA 组,结果显示非 SPA 组中吸烟和不吸烟患者的比例分别为 31.3% 和 68.7%,吸烟患者比例较 SPA 组

| 表 1 临床病理特征与 LAC 肿瘤组织学亚型的关系                                                                      |                        |                        |                        |                        |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Table 1 Correlation between the clinicopathological factors and the histological subtype of LAC |                        |                        |                        |                        |       |
| Inedex                                                                                          | SPA/case (%)<br>(n=69) | APA/case (%)<br>(n=80) | LPA/case (%)<br>(n=31) | PPA/case (%)<br>(n=71) | P     |
| Age                                                                                             |                        |                        |                        |                        | 0.334 |
| ≤60 yr.                                                                                         | 45 (65.2)              | 48 (60.0)              | 21 (67.7)              | 37 (52.1)              |       |
| >60 yr.                                                                                         | 24 (34.8)              | 32 (40.0)              | 10 (32.3)              | 34 (47.9)              |       |
| Gender                                                                                          |                        |                        |                        |                        | 0.052 |
| Male                                                                                            | 43 (62.3)              | 33 (41.3)              | 16 (51.6)              | 31 (43.7)              |       |
| Female                                                                                          | 26 (37.7)              | 47 (58.8)              | 15 (48.4)              | 40 (56.3)              |       |
| Smoking status                                                                                  |                        |                        |                        |                        | 0.003 |
| Non-smoker                                                                                      | 30 (43.5)              | 53 (66.3)              | 21 (67.7)              | 51 (71.8)              |       |
| Smoker                                                                                          | 39 (56.5)              | 27 (33.8)              | 10 (32.3)              | 20 (28.2)              |       |
| Maximum tumor diameter                                                                          |                        |                        |                        |                        | 0.213 |
| ≤3 cm                                                                                           | 23 (33.3)              | 38 (47.5)              | 16 (51.6)              | 33 (46.5)              |       |
| >3 cm                                                                                           | 46 (66.7)              | 42 (52.5)              | 15 (48.4)              | 38 (53.5)              |       |
| Lymph node metastasis                                                                           |                        |                        |                        |                        | 0.058 |
| Absent                                                                                          | 27 (39.1)              | 29 (36.3)              | 17 (54.8)              | 39 (54.9)              |       |
| Present                                                                                         | 42 (60.9)              | 51 (63.8)              | 14 (45.2)              | 32 (45.1)              |       |
| Pleural invasion                                                                                |                        |                        |                        |                        | 0.560 |
| Absent                                                                                          | 21 (30.4)              | 23 (28.8)              | 7 (22.6)               | 15 (21.1)              |       |
| Present                                                                                         | 48 (69.6)              | 57 (71.3)              | 24 (77.4)              | 56 (78.9)              |       |
| TNM stage                                                                                       |                        |                        |                        |                        | 0.164 |
| I                                                                                               | 16 (23.2)              | 23 (28.8)              | 14 (45.2)              | 31 (43.7)              |       |
| II                                                                                              | 24 (34.8)              | 18 (22.5)              | 5 (16.1)               | 16 (22.5)              |       |
| III                                                                                             | 26 (37.7)              | 35 (43.8)              | 11 (35.5)              | 20 (28.2)              |       |
| IV                                                                                              | 3 (4.3)                | 4 (5.0)                | 1 (3.2)                | 4 (5.6)                |       |

低,不吸烟患者比例较 SPA 组高( $P<0.05$ )。

2.3 生存及预后分析

2.3.1 整体分析 在 251 例患者中,针对吸烟状况、组织学亚型(SPA 组、非 SPA 组)、年龄、性别、肿瘤最大径、淋巴结转移状况、胸膜受累状况、TNM 分期等临床病理特征分别使用 Kaplan-Meier 生存分析法进行单变量生存分析,结果显示(图 1)肿瘤最大径、淋巴结转移状况、组织学亚型及 TNM 分期是术后生存期的预测因子;因肿瘤最大径、淋巴结转移状况及胸膜受累状况均是 TNM 分期影响因素,故采用 Cox 回归模型进行多变量分析时不纳入以

上 3 个临床病理特征进行分析,结果示组织学亚型〔标准偏回归系数( $B$ )=0.506,相对危险度( $RR$ )=1.659〕及 TNM 分期( $B=0.696,RR=2.005$ )是术后生存期的预测因子,其中,与非 SPA 组相比,SPA 组的预后明显较差。

2.3.2 分层分析 以是否吸烟对患者进行分层。在吸烟患者及不吸烟患者中,针对 TNM 分期、组织学亚型(SPA 组、非 SPA 组)分别进行 Kaplan-Meier 生存分析(图 2、图 3)及 Cox 回归模型分析,结果显示两类患者中 TNM 分期均是生存时间的影响因素(吸烟患者: $B=0.806,RR=2.239$ ;不吸烟

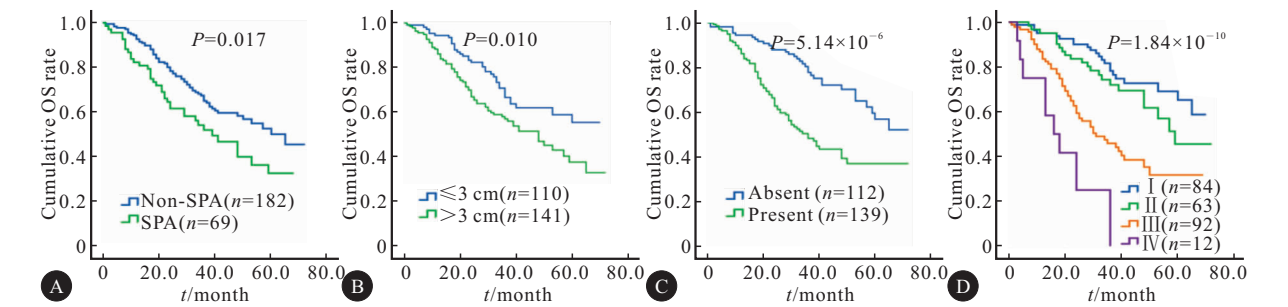


图 1 根据临床病理特征绘制的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig 1 Kaplan-Meier survival curve for OS according to the clinicopathological characteristics

A: Histological subtypes; B: Maximum tumor diameter; C: Lymph node metastasis; D: TNM stages

患者; $B=0.623,RR=1.865$ ),而组织学亚型则只在吸烟患者中显示与预后有关( $B=0.898,RR=2.455$ ),与非 SPA 组比较,SPA 组的预后较差( $P<0.05$ )。

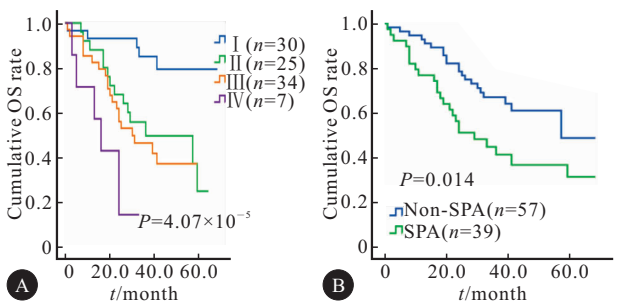


图 2 吸烟患者中根据 TNM 分期(A)和组织学亚型(B)绘制的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig 2 Kaplan-Meier survival curve for OS according to TNM stage (A) and the histological subtype (B) in the smoking LAC patients

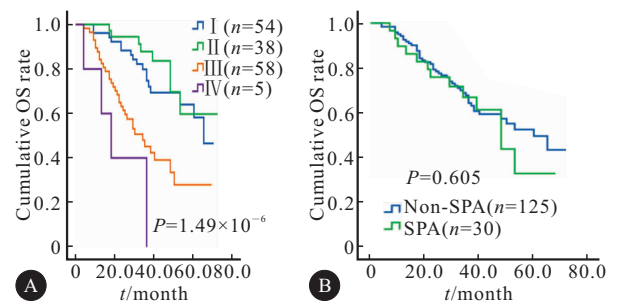


图 3 不吸烟患者中根据 TNM 分期(A)和组织学亚型(B)绘制的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig 3 Kaplan-Meier survival curve for OS according to TNM stage (A) and the histological subtype (B) in the non-smoking LAC patients

### 3 讨论

本研究 266 例 LAC 患者中 38.3% 为吸烟患者,不吸烟患者所占比例相对较高(61.7%)。流行病学调查研究显示不吸烟人群在东亚地区肺癌患者中所占比例高于其它地区患者,形成这一差异主要是由于东亚地区女性肺癌患者的吸烟率非常低,吸烟患者主要集中在男性,而东亚地区与西方国家的男性吸烟率相似,男性 LAC 患者中吸烟者所占比例远远超过不吸烟者<sup>[16]</sup>。本研究数据即显示 74.2% 的男性患者为吸烟者,吸烟行为对 LAC 患者,尤其对男性 LAC 患者的影响不容忽视。

本研究中所有肿瘤组织均为浸润性腺癌,除了少数(9.8%)为单一亚型外,大部分肿瘤组织均为混

合亚型,对组织学亚型与吸烟状况进行关联性分析时发现,吸烟与不吸烟患者在 SPA 组中的分布与其它 3 种亚型组(PPA、APA、LPA)比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),SPA 组中吸烟患者所占比例明显高于不吸烟患者,而 3 种非 SPA 亚型组则均显示吸烟患者所占比例较低。基于这一特点,本研究把组织学亚型分为 SPA 组及非 SPA 组进行预后分析,结果显示 SPA 组的预后明显较差,这一结果与既往多项研究报道一致<sup>[4,17]</sup>。进一步分别在吸烟患者和不吸烟患者中进行预后分析,发现只有在吸烟患者中 SPA 组与非 SPA 组的预后有明显差异。提示吸烟患者中形成 SPA 的机制可能与非 SPA 不同,并与预后显著相关。

吸烟行为是公认的最重要的致癌危险因素,多项动物和人体试验已证实香烟中有超过 70 种的致癌物<sup>[18]</sup>,这些物质可对呼吸道上皮细胞和基因组造成直接或间接的损伤。LAC 的发生、发展是涉及多种基因参与的多步骤的复杂过程,通过自身某些位点突变而引起肿瘤发生的基因被称为驱动基因,不同亚型 LAC 的分子基础复杂并具有极大的异质性,通过多项高通量技术检测,已经发现了多种 LAC 驱动基因突变,发生突变率相对较高的有表皮生长因子受体基因(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)、鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, *KRAS*)、P53 肿瘤蛋白基因(tumor protein p53, *TP53*)以及间变性淋巴瘤激酶基因(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)等<sup>[19]</sup>。相关研究<sup>[20-21]</sup>提示,吸烟患者与不吸烟患者的驱动基因突变特点有以下差异:①吸烟患者中检测到的基因突变率更高;②两种人群的突变谱有差异,吸烟患者中主要突变类型为 C:G→A:T,而不吸烟患者中主要突变类型为 C:G→T:A;③两种人群中的高频突变基因群不同,不吸烟患者中常见 *EGFR* 突变,而吸烟患者中常检测到 *KRAS*、*TP53*、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1 基因(v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, *BRAF*)、Janus 激酶 2 基因(Janus kinase 2, *JAK2*)、Janus 激酶 3 基因(Janus kinase 2, *JAK3*)及错配修复基因突变。因此,在吸烟与不吸烟人群中,LAC 的发生、发展可能存在着相互独立的致癌通路。同时,众多研究也报导了驱动基因的突变状况与吸烟 LAC 的病理组织学亚型特征和预后相关,上海复旦大学癌症中心对 230 例吸烟 LAC 患者进行了 6 种热点驱动基因的检测,突变率最高的 *EGFR* 基因突变与非 SPA 亚型呈显著相关,在

SPA 中则少见<sup>[22]</sup>。提示 *EGFR* 突变在吸烟 LAC 非 SPA 患者中是一种重要的分子标志物,同时,对 *KRAS* 和 *TP53* 基因的研究结果比较一致,这两个基因是目前在吸烟 LAC 中检测到的最常见的突变基因。多项研究表明 *KRAS* 突变在西方人群、男性、吸烟患者中发生频率较高,并且该突变与 SPA 亚型相关<sup>[23]</sup>。

基于本研究结果,并结合既往相关研究报道,可进行如下假设:吸烟行为与 LAC 的预后关系是通过在分子基础上产生不同的驱动基因改变,引发一系列肿瘤发生相关通路的改变,进而在 LAC 组织亚型的形成和发展中发挥作用。与不吸烟患者相比,吸烟患者似乎更倾向于发展成预后差的 SPA,由于不同个体暴露于致癌物时的易感性有较大差异(包括遗传因素差异、致癌物质的代谢及清除差异、个体的免疫状态差异等),导致不同个体间会出现不同类型、不同程度的基因、细胞、器官损伤,吸烟这一因素影响下分子机制的改变及组织形态上亚型的形成也存在异质性问题,有待进一步的研究揭示吸烟相关的不同 LAC 亚型发生和发展的分子生物学基础,为 LAC 患者选择适合的“个体化”治疗方案提供理论依据。为了避免基因分析时因混合亚型在同一患者组织中产生的基因突变异质性<sup>[24]</sup>,本课题组拟进一步扩大样本量,在后继研究中针对相对单纯的 LAC 亚型患者开展相关基因检测。

## 参 考 文 献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] JACOBSEN B, MULEY T, MEISTER M, *et al.* Ly6/ uPAR-related protein C4. 4A as a marker of solid growth pattern and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(2): 152-160.
- [3] DEVESA S S, BRAY F, VIZCAINO A P, *et al.* International lung cancer trends by histologic type; male; female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*, 2005, 117(2): 294-299.
- [4] XU S, XI J, JIANG W, *et al.* Solid component and tumor size correlate with prognosis of stage I B lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(3): 961-967.
- [5] PYO J S, KIM J H. Clinicopathological significance of micropapillary pattern in lung adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(3): 547-555.
- [6] ALBERG A J, FORD J G, SAMET J M, *et al.* Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007, 132(3 Suppl): 29S-55S.
- [7] NORDQUIST L T, SIMON G R, CANTOR A, *et al.* Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest*, 2004, 126(2): 347-351.
- [8] YOSHINO I, KAWANO D, OBA T, *et al.* Smoking status as a prognostic factor in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(4): 1189-1193.
- [9] TOMITA M, AYABE T, CHOSA E, *et al.* Impact of smoking on outcome of resected lung adenocarcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63(11): 608-612.
- [10] B'CHIR F, LAOUANI A, KSIBI S, *et al.* Cigarette filter and the incidence of lung adenocarcinoma among Tunisian population. *Lung Cancer*, 2007, 57(1): 26-33.
- [11] HSIAO S H, LIN S E, CHOU Y T, *et al.* Histological subtype and smoking status, but not gender, are associated with epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(2): 252-258.
- [12] CHANSKY K, DETTERBECK F C, NICHOLSON A G, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project; external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): 1109-1121.
- [13] LEE G, LEE H Y, JEONG J Y, *et al.* Clinical impact of minimal micropapillary pattern in invasive lung adenocarcinoma; prognostic significance and survival outcomes. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(5): 660-666.
- [14] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NOGUCHI M, *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(2): 244-285.
- [15] RUSSELL P A, WAINER Z, WRIGHT G M, *et al.* Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(9): 1496-1504.
- [16] ZHOU F, ZHOU C. Lung cancer in never smokers-the East Asian experience. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(4): 450-463.
- [17] STRAND T E, ROSTAD H, STRØM E H, *et al.* The percentage of lepidic growth is an independent prognostic factor in invasive adenocarcinoma of the lung. *Diagn Pathol*, 2015, 10: 94 [2019-03-10]. <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-015-0335-8>. doi:10.1186/s13000-015-0335-8.
- [18] KHARIWALA S S, HATSUKAMI D, HECHT S S. Tobacco carcinogen metabolites and DNA adducts as biomarkers in head and neck cancer; potential screening tools and prognostic indicators. *Head Neck*, 2012, 34(3): 441-447.
- [19] LARSEN J E, MINNA J D. Molecular biology of lung cancer; clinical implications. *Clin Chest Med*, 2011, 32(4): 703-740.
- [20] GOVINDAN R, DING L, GRIFFITH M, *et al.* Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell*, 2012, 150(6): 1121-1134.
- [21] CHAPMAN A M, SUN K Y, RUESTOW P, *et al.* Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS; meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer*, 2016, 102: 122-134.
- [22] LI H, PAN Y, LI Y, *et al.* Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose. *Lung Cancer*, 2013, 79(1): 8-13.
- [23] REKHTMAN N, ANG D C, RIELY G J, *et al.* KRAS mutations are associated with solid growth pattern and tumor-infiltrating leukocytes in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 2013, 26(10): 1307-1319.
- [24] TOMONAGA N, NAKAMURA Y, YAMAGUCHI H, *et al.* Analysis of intratumor heterogeneity of EGFR mutations in mixed type lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(5): 521-526.

(2019-04-15 收稿, 2019-08-25 修回)

编辑 余琳