

肺腺癌病理分级预测相关生物标志物研究进展

——肿瘤病理分级预测标志物探索

黎 杨, 江德鹏*

重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科, 重庆

收稿日期: 2025年1月21日; 录用日期: 2025年2月14日; 发布日期: 2025年2月24日

摘 要

肺腺癌(LUAD)是非小细胞肺癌(NSCLC)的主要类型, 其病理分级对于评估肿瘤侵袭性和预后至关重要。不同病理级别的LUAD在基因表达、TP53基因突变、转录因子FOSB、循环肿瘤细胞(CTC)以及外周血炎症因子等生物标志物表达上存在显著差异, 可预测病理分级。因此, 确定可靠的病理分级预测的生物标志物对治疗方案的选择至关重要。本文围绕LUAD病理分级预测相关的生物标志物进行综述, 以期制定个体化治疗方案、改善预后。

关键词

肺腺癌, 生物标志物, 病理分级, 预后

Research Progress of Biomarkers Related to Pathological Grading Prediction in Lung Adenocarcinoma

—Exploration of Biomarkers for Lung Adenocarcinoma Grading Prediction

Yang Li, Depeng Jiang*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 21st, 2025; accepted: Feb. 14th, 2025; published: Feb. 24th, 2025

*通讯作者。

Abstract

Lung adenocarcinoma (LUAD) is the predominant type of non-small cell lung cancer (NSCLC), and its pathological grading is crucial for assessing tumor aggressiveness and prognosis. LUADs of different pathological grades exhibit significant differences in the expression of biomarkers such as gene expression, TP53 gene mutations, transcription factor FOSB, circulating tumor cells (CTC), and peripheral blood inflammatory factors, which can predict pathological grading. Therefore, identifying reliable biomarkers for predicting pathological grading is essential for selecting appropriate treatment regimens. This review focuses on biomarkers related to LUAD pathological grading prediction, aiming to facilitate the development of individualized treatment plans and improve prognosis.

Keywords

Lung Adenocarcinoma, Biomarkers, Pathological Grading, Prognosis

Copyright © 2025 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

肺腺癌(Lung Adenocarcinoma, LUAD)作为非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)的主要类型之一, 其发病率和死亡率在全球范围内均居高不下。尽管在诊断和治疗领域取得了显著进展, 但 LUAD 的预后评估和治疗方案的选择仍面临诸多挑战[1][2]。病理分级作为评估 LUAD 侵袭性和预后的关键指标, 对于制定个体化治疗方案至关重要[3]。近年来, 随着生物标志物研究的深入, 越来越多的证据表明, 特定生物标志物在预测 LUAD 病理分级方面展现出巨大潜力。临床可以病理分级评估患者预后, 而外周血炎症因子、基因表达谱、循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cell, CTC)、肿瘤蛋白(Cellular tumor antigen p53, TP5)基因突变、转录因子 FOSB (AP-1 Transcription Factor Subunit, FOSB)、肿瘤生物标志物等生物标志物可提供肺腺癌相关预后信息, 可能成为肺腺癌患者生存期评估的有效工具[4]-[7]。本文就近年来较为有价值的肺腺癌病理分级预测相关生物标志物进行归纳总结, 从血清学和分子学层面叙述肺腺癌标志物对于不同病理分级预后价值, 从而提高对肺腺癌预后和病情评估的认识, 以期促进肺腺癌后续的科学研究和临床应用。

2. LUAD 病理分级系统概述

LUAD 的病理分级主要依据肿瘤细胞的分化程度、核异型性、核分裂象数目以及组织结构特征等。传统上, LUAD 的分级多采用三级分类法, 即低级别(1 级)、中高级别(2 级)和高高级别(3 级)。然而, 这种分级方法存在一定的主观性, 且难以准确反映肿瘤的生物学行为和预后[8]。近年来, 国际肺癌研究协会病理委员会(The International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)提出了一种新的分级系统, 该系统结合了组织学优势亚型和高级别成分, 能够更准确地预测 LUAD 患者的预后[9]。

3. 生物标志物在 LUAD 病理分级预测中的应用

3.1. 基因表达谱

基因表达谱分析为 LUAD 的病理分级和预后评估提供了新的视角。研究人员通过对 LUAD 样本进行

转录组测序,发现不同病理级别的 LUAD 在基因表达上存在显著差异。例如,某些与细胞分裂、增殖相关的基因在高级别 LUAD 中表达上调,而某些与细胞分化、凋亡相关的基因则在低级别 LUAD 中表达上调[10]。这些发现不仅有助于深入理解 LUAD 的生物学行为,还为基于基因表达的病理分级系统提供了理论依据。基因表达谱分析确实为肺腺癌(LUAD)的病理分级和预后评估提供了新的视角。通过分析肿瘤组织中基因的表达情况,我们可以更深入地了解 LUAD 的发病机制,发现与肿瘤发展相关的基因和信号通路,从而为病理分级和预后评估提供更准确的信息。首先,基因表达谱分析可以帮助我们识别在 LUAD 中异常表达的基因[11]。例如,某些胶原家族基因在 LUAD 中的表达显著不同,这些基因可能与 LUAD 的起始和进展密切相关。通过进一步的分析和验证,这些基因可以作为 LUAD 的潜在预后标志物,用于评估患者的预后情况[12]。其次,基因表达谱分析还可以用于构建预后模型。例如,基于胶原家族基因的预后模型已经被开发出来,并显示出在预测 LUAD 患者预后方面的价值。这些模型可以根据患者的基因表达情况,将患者分为高风险组和低风险组,从而更准确地评估患者的预后。此外,基因表达谱分析还可以与其他临床特征相结合,提高预后评估的准确性。例如,将胶原蛋白风险评分与患者的年龄、性别、TNM (Tumor Node Metastasis, TNM)分期等临床特征相结合,可以构建更全面的预后评估模型。总的来说,基因表达谱分析为 LUAD 的病理分级和预后评估提供了新的方法和视角。通过深入分析基因表达数据,我们可以更准确地了解 LUAD 的发病机制,发现新的预后标志物,并为患者提供更个性化的治疗方案和预后评估[13]。然而,需要注意的是,基因表达谱分析仍然是一个不断发展的领域,其结果可能受到多种因素的影响。因此,在进行基因表达谱分析时,需要谨慎选择方法和技术,并结合其他临床信息进行综合评估。同时,随着技术的不断进步和数据的不断积累,我们相信基因表达谱分析将在 LUAD 的病理分级和预后评估中发挥越来越重要的作用。

3.2. TP53 基因突变

TP53 基因作为肿瘤抑制基因,在 LUAD 中的突变率极高,且突变状态与 LUAD 的病理分级和预后密切相关。TP53 基因是一个重要的肿瘤抑制基因,在 LUAD 中的突变率确实非常高。根据公开发表的研究,TP53 在 LUAD 中的突变率可以达到 46%至 77%,使其成为 LUAD 中最常见的突变基因之一。TP53 的突变状态与 LUAD 的病理分级和预后密切相关[14]。一方面,TP53 的突变可能导致其功能失活,进而促进了肿瘤的发展;另一方面,不同的 TP53 突变类型可能对患者的预后产生不同的影响[7]。Xu 等[15]研究表明通过靶向测序方法研究了核基因组和线粒体基因组突变,其中也涉及到了 TP53 基因的突变情况,及其对早期肺腺癌诊断的意义。Zhang 等[16]研究系统地探讨了 LUAD 中 TP53 突变状态与免疫应答的关系,进一步证明了 TP53 突变对 LUAD 预后的重要性。Donehower 等[17]提供了对 TP53 基因突变的全面评估,包括其在多种癌症中的作用,以及 TP53 突变对肿瘤细胞基因组结构、表达和临床前景的影响。综上所述,TP53 基因在 LUAD 中的高突变率及其与病理分级和预后的紧密关系已被多项研究所证实。这些研究不仅增进了我们对 LUAD 发病机制的理解,也为临床诊断和治疗提供了新的思路。

3.3. 转录因子 FOSB

FOSB 作为激活蛋白 1 (AP-1)转录因子家族的成员,在 LUAD 的进展和预后中发挥着重要作用。研究发现,FOSB 在野生型 TP53 的 LUAD 患者中预示着积极的预后,而在携带突变 TP53 的患者中则预示着消极的预后[18]。FOSB 通过结合不同的启动子序列,转录激活特定靶基因,从而在 LUAD 的进展和预后方面产生不同的影响。同时有 Zhang 等[14]研究揭示了 FOSB 在 NSCLC 中的作用,并指出 FOSB 的表达与 TP53 基因的状态有关。在野生型 TP53 背景下,FOSB 的表达预示着积极的预后,而在突变型 TP53 背景下则预示着消极的预后。这些研究为基于 FOSB 和 TP53 基因状态的个体化治疗策略提供了理论依据。

3.4. 循环肿瘤细胞(CTC)

CTC 普遍与肺癌患者不良预后相关。循环肿瘤细胞(CTC)作为肿瘤转移的早期标志物, 在 LUAD 的病理分级和预后评估中展现出重要价值。研究表明, CTC 的数量与 LUAD 的病理分级和临床分期显著相关, 高级别 LUAD 患者的 CTC 数量明显高于低级别患者[19]。Lawrence 等[20]研究提出已在早期癌症患者中检测到 CTC, 并且由于它们与转移有关, 可能表明存在侵袭性疾病, 从而提供了一种可能的方法来加快此类患者的诊断和治疗开始, 同时避免对生长缓慢、惰性肿瘤的患者进行过度诊断和过度治疗。刘[21]等人的研究也表明 CTC 与 LUAD 病理分级有密切关系, 该研究选取了 54 例晚期 NSCLC 患者为研究对象, 通过分析 CTC 计数与临床参数的关系以及 CTC 的动态变化与患者治疗疗效及远期预后的关系, 证实了 CTC 在肺腺癌疗效评价和预后评估中的重要作用。综上所述, 循环肿瘤细胞(CTC)作为肿瘤转移的早期标志物, 在 LUAD 的病理分级和预后评估中具有显著的价值。通过监测 CTC 的数量和动态变化, 可以为临床医生提供有关疾病进展和预后的重要信息, 从而指导治疗决策的制定。

3.5. 外周血炎症因子

外周血炎症因子是指在炎症反应中, 由免疫细胞或其他细胞分泌到外周血液中的一类可溶性蛋白质。这些因子在免疫应答和炎症反应中起着至关重要的作用[22]。它们能够调节免疫细胞的活化和迁移, 促进或抑制炎症反应, 从而影响疾病的进程和转归。常见的外周血炎症因子包括肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 1 β (Interleukin-1beta, IL-1 β)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)等[23]。这些因子在机体受到感染、创伤或其他刺激时, 会被释放出来, 参与机体的防御反应。例如, TNF- α 是一种具有多种生物学活性的炎症因子, 参与凝血、免疫和炎症等多个病理生理过程。它可以和细胞膜上的特异性受体结合, 促进细胞分化、凋亡和诱发炎症反应[24]。外周血炎症因子在预测 LUAD 病理分级方面具有一定的潜力。研究表明, 外周血中的某些炎症因子水平与 LUAD 的病理分级和预后存在关联。例如, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)等炎症指标, 已被发现与肺腺癌患者的总生存期相关。有研究表明派姆单抗治疗的晚期非小细胞肺癌患者外周血炎症标志物与总生存期(Overall Survival, OS)的关系。该研究纳入了 220 名患者, 并发现中性粒/淋巴细胞比 ≥ 6.4 , 血小板/淋巴细胞比 ≥ 441.8 与治疗前的 ECOG 体力状态评估(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)评分为 2/3 与较差的 OS 相关[25]。这些发现提示我们, 外周血炎症因子可能作为预测 LUAD 病理分级的生物标志物。

3.6. 血清学及其他肿瘤标志物

血清学肿瘤标志物是在血液中可检测到的, 由肿瘤细胞产生或宿主对肿瘤反应而产生的一类物质。这些标志物在肿瘤的诊断、预后评估和治疗监测中扮演着至关重要的角色。通过测量这些标志物的水平, 医生可以获取关于患者体内肿瘤状态的重要信息。常见的血清学肿瘤标志物包括癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(Alpha-FetoProtein, AFP)、前列腺特异性抗原(Prostate Specific Antigen, PSA)等[26]。血清肿瘤标志物谱, 如胃泌素释放肽前体(Progastrin releasing peptide, ProGRP)、CEA、鳞状细胞癌抗原(Squamouscell carcinoma antigen, SCCA)和细胞角蛋白片段抗原 21-1 (cytokeratin 19 fragment antigen21-1, Cyfra21-1), 已被广泛研究并在肺癌诊断中显示出一定的特异性。这些标志物水平的升高可以提示肺癌的存在, 并有助于鉴别和排除肺内可疑病灶[27]。然而, 对于肺腺癌病理分级的预测, 这些标志物的具体作用尚需进一步研究。某些特定的血清肿瘤标志物, 如神经元特异性烯醇化酶(Neuron specific enolase, NSE)和细胞角蛋白片段抗原 21-1 (Cyfra21-1), 在肺癌的不同病理类型中表现出不同的水平[28]。例如, NSE 在小细胞肺癌中明显升高, 而 Cyfra21-1 在非小细胞肺癌中, 尤其是鳞癌中升高显著。

这些发现提示我们,不同类型的肺癌可能具有独特的血清标志物谱,这有助于更精确地预测病理分级和制定治疗方案。最近的研究还探索了新型的生物标志物,如基于肿瘤邻近正常(Tumor-Adjacent Normal, TAN)肺组织的转录组学特征[29]。这些研究为预测肺癌预后提供了新的途径,并可能在未来用于指导肺腺癌的病理分级和治疗策略。尽管血清学肿瘤标志物在肺癌诊断中具有一定的潜力,但目前仍面临许多挑战。例如,标志物的灵敏度和特异性需要进一步提高,以减少假阳性和假阴性结果的发生。此外,不同个体和肿瘤之间的异质性也可能影响标志物的表达水平,从而增加了预测的难度。除了上述生物标志物外,还有一些其他生物标志物在 LUAD 病理分级预测中展现出潜力,如核苷酸切除修复交叉互补组(Excision Repair Cross Complementing group 1, ERCC-1)、核糖核苷酸还原酶催化亚基 M1 (Ribonucleotide reductase catalytic subunit M1 Gene, RRM-1)、乳腺癌易感基因(Breast cancer susceptibility gene1, BRCA-1)、微管蛋白 β 等[30]。这些生物标志物主要参与 DNA 损伤修复、药物代谢等过程,其表达水平的变化可反映 LUAD 对化疗药物的敏感性和耐药性,从而为制定个体化化疗方案提供指导。

4. 小结

不同病理级别的肺腺癌(LUAD)在相关生物标志物的表达上展现出显著差异,这些标志物可作为预测病理分级的重要工具。利用这些生物标志物,我们能够有效地评估 LUAD 患者的肿瘤侵袭性和预后情况。尽管生物标志物在 LUAD 病理分级预测领域展现出了巨大潜力,但其临床应用仍面临多重挑战。具体而言,首先,LUAD 中生物标志物的表达受肿瘤异质性、个体差异等多种因素调控,这导致其不同患者中的预测效能存在差异(参考 Xu 等[15]和 Zhang 等[16]的研究)。其次,生物标志物的检测技术和方法尚需进一步标准化和优化,以提升其检测的准确性和可重复性。再者,生物标志物在 LUAD 病理分级预测中的实际应用价值仍需通过大规模临床试验来验证,以明确其不同临床背景下的预测效能和应用前景。

针对现有研究的局限性,我们需要给予高度重视。一方面,生物标志物的预测准确性在不同研究中存在不一致性。例如,虽然基因表达谱分析揭示了某些特定基因与 LUAD 病理分级和预后之间的密切关系(如 Dong 等[13]的研究),但这些结果的可重复性仍需进一步验证。另一方面,由于肿瘤和患者的个体化差异,同一生物标志物在不同患者中的预测效果可能大相径庭,这限制了其临床应用的广泛性。此外,生物标志物从实验室研究到临床应用的转化过程中,还面临着检测技术和方法标准化不足的挑战。同时,大规模临床试验的缺乏也使得我们难以全面评估生物标志物在不同临床情境下的预测价值和应用潜力。最后,当前研究多聚焦于单一生物标志物的作用,而忽视了多种生物标志物之间的协同作用。未来的研究应更加注重多种生物标志物的联合应用,以提高预测的准确性和可靠性。

展望未来,随着高通量测序、单细胞测序等技术的飞速发展,生物标志物在 LUAD 病理分级预测中的应用前景将更加广阔。同时,结合人工智能、大数据等先进技术手段,我们有望实现 LUAD 病理分级的精准预测,并据此制定个体化的治疗方案。这将为 LUAD 患者提供更加精准、高效的医学诊疗,从而显著提升其生存率和生活质量。

参考文献

- [1] Duan, X., Qiao, S., Li, D., Li, S., Zheng, Z., Wang, Q., *et al.* (2021) Circulating miRNAs in Serum as Biomarkers for Early Diagnosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article ID: 673926. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.673926>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [3] 周瑞清, 杨瑞青, 刘斌, 等. 不同病理类型肺腺癌患者 EGFR 基因突变特点分析[J]. 医学临床研究, 2020, 37(9): 1316-1318, 1322.
- [4] Le, T. and Gerber, D.E. (2017) ALK Alterations and Inhibition in Lung Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **42**, 81-88.

- <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.08.007>
- [5] 何东元, 陈波, 梁靖瑶, 等. 肺腺癌中加权基因共表达网络鉴定免疫细胞相关生物标志物[J/OL]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024: 1-15. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1492.R.20240731.1705.008.html>, 2024-09-09.
 - [6] 王为民, 韩志刚, 俞婷婷. CPB2 为晚期肺腺癌 EGFR-T790M 耐药基因突变的潜在生物标志物[J]. 实用肿瘤杂志, 2024, 39(3): 242-251.
 - [7] 宫慧敏. 基于基因表达和拷贝数变异数据的肺腺癌生物标志物挖掘及诊断分析研究[D]: [硕士学位论文]. 景德镇: 景德镇陶瓷大学, 2024.
 - [8] Goldstraw, P., Ball, D., Jett, J.R., Le Chevalier, T., Lim, E., Nicholson, A.G., *et al.* (2011) Non-Small-Cell Lung Cancer. *The Lancet*, **378**, 1727-1740. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62101-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62101-0)
 - [9] International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee (2011) Proposal for a New International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, **6**, 244-285.
 - [10] Hayes, D.N., Monti, S., Parmigiani, G., Gilks, C.B., Naoki, K., Bhattacharjee, A., *et al.* (2006) Gene Expression Profiling Reveals Reproducible Human Lung Adenocarcinoma Subtypes in Multiple Independent Patient Cohorts. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 5079-5090. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.1748>
 - [11] Dong, L., Fu, L., Zhu, T., Wu, Y., Li, Z., Ding, J., *et al.* (2023) A Five-Collagen-Based Risk Model in Lung Adenocarcinoma: Prognostic Significance and Immune Landscape. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1180723. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1180723>
 - [12] 张薇. 非小细胞肺癌及其转移相关基因表达谱的研究[Z]. 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第一医院, 2008-10-16.
 - [13] Lu, Y., Girard, L., Gao, G., *et al.* (2011) Molecular Subclassification of Lung Adenocarcinoma Identifies Prognostic Markers. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1438-1446.
 - [14] Zhang, H., Zhang, G., Xiao, M., Cui, S., Jin, C., Yang, J., *et al.* (2024) Two-Polarized Roles of Transcription Factor FOSB in Lung Cancer Progression and Prognosis: Dependent on P53 Status. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03161-1>
 - [15] Xu, Y., Yang, Y., Wang, Y., Su, J., Chan, T., Zhou, J., *et al.* (2023) Correction: Molecular Fingerprints of Nuclear Genome and Mitochondrial Genome for Early Diagnosis of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04128-0>
 - [16] Zhang, X., Min, S., Yang, Y., Ding, D., Li, Q., Liu, S., *et al.* (2022) A TP53 Related Immune Prognostic Model for the Prediction of Clinical Outcomes and Therapeutic Responses in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 876355. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.876355>
 - [17] Donehower, L.A., Soussi, T., Korkut, A., Liu, Y., Schultz, A., Cardenas, M., *et al.* (2019) Integrated Analysis of TP53 Gene and Pathway Alterations in the Cancer Genome Atlas. *Cell Reports*, **28**, Article No. 3010. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.061>
 - [18] Krebs, M.G., Sloane, R., Priest, L., Lancashire, L., Hou, J., Greystoke, A., *et al.* (2011) Evaluation and Prognostic Significance of Circulating Tumor Cells in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1556-1563. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.7045>
 - [19] Jin, F., Zhu, L., Shao, J., Yakoub, M., Schmitt, L., Reißfelder, C., *et al.* (2022) Circulating Tumour Cells in Patients with Lung Cancer Universally Indicate Poor Prognosis. *European Respiratory Review*, **31**, Article ID: 220151. <https://doi.org/10.1183/16000617.0151-2022>
 - [20] Lawrence, R., Watters, M., Davies, C.R., Pantel, K. and Lu, Y. (2023) Circulating Tumour Cells for Early Detection of Clinically Relevant Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 487-500. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00781-y>
 - [21] 刘秋阁, 刘亚楠, 王刚, 等. 循环肿瘤细胞监测在晚期非小细胞肺癌疗效评价和预后评估中的作用[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(9): 812-817+823.
 - [22] 姚亚仙, 夏立亮, 王慧, 等. 外周血单核细胞在抗 PD-L1 单抗治疗非小细胞肺癌疗效评价中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(24): 4316-4323.
 - [23] 钟子晴. 外周血中 IL-6、IL-8、IL-17 及 IL-33 水平与慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2023.
 - [24] 高文君, 杨守梅, 吴丹, 等. 外周血炎症因子水平与原发性肺癌患者营养状况的相关性临床研究[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(10): 833-840.
 - [25] Ksienski, D., Wai, E.S., Alex, D., Croteau, N.S., Freeman, A.T., Chan, A., *et al.* (2021) Prognostic Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients

-
- with High PD-L1 Tumor Expression Receiving Pembrolizumab. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 355-367. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-541>
- [26] Asada, K., Kaneko, S., Takasawa, K., Shiraishi, K., Shinkai, N., Shimada, Y., *et al.* (2024) Multi-Omics and Clustering Analyses Reveal the Mechanisms Underlying Unmet Needs for Patients with Lung Adenocarcinoma and Identify Potential Therapeutic Targets. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02093-w>
 - [27] Waarts, M.R., Stonestrom, A.J., Park, Y.C. and Levine, R.L. (2022) Targeting Mutations in Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e154943. <https://doi.org/10.1172/jci154943>
 - [28] Kaneko, S., Takasawa, K., Asada, K., Shiraishi, K., Ikawa, N., Machino, H., *et al.* (2024) Mechanism of ERBB2 Gene Overexpression by the Formation of Super-Enhancer with Genomic Structural Abnormalities in Lung Adenocarcinoma without Clinically Actionable Genetic Alterations. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02035-6>
 - [29] Kang, J., Lee, J.H., Cha, H., An, J., Kwon, J., Lee, S., *et al.* (2024) Systematic Dissection of Tumor-Normal Single-Cell Ecosystems across a Thousand Tumors of 30 Cancer Types. *Nature Communications*, **15**, Article No. 4067. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48310-4>
 - [30] Olausson, K.A., Dunant, A., Fouret, P., Brambilla, E., André, F., Haddad, V., *et al.* (2006) DNA Repair by ERCC1 in Non-small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, **355**, 983-991. <https://doi.org/10.1056/nejmoa060570>