

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.009

· 临床研究 ·

“宣威”多结节非小细胞肺癌驱动基因突变分析

王晓雄^a, 李权^a, 沈正海^b, 蔡静静^a, 李卓颖^a, 沈绍聪^a, 李鸿生^a, 刘馨^a, 刘熙^a, 刘俊熙^a, 郭银金^a, 杜亚茜^a, 兰云意^a, 马露瑶^a, 杨锐娇^a, 吴顺先^a, 周永春^a, 黄云超^b(昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院 a. 分子诊断中心; b. 胸外一科, 云南昆明 650118)

[摘要] **目的:** 探讨多结节非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的驱动基因突变情况与临床病理特征的关系, 为多结节NSCLC患者治疗提供分子诊断依据。 **方法:** 本研究共纳入2018年1月至2023年10月间云南省肿瘤医院分子诊断中心检测的121例多结节NSCLC患者的253个肺结节肿瘤组织标本, 以第二代测序(NGS)技术或扩增阻滞突变系统PCR(ARMS-PCR)技术检测多结节NSCLC组织中驱动基因突变情况, 分析其与患者临床病理特征的关系, 比较不同结节间肺癌驱动基因的突变异质性。 **结果:** 与非“宣威”NSCLC相比, “宣威”多结节NSCLC患者驱动基因突变具有显著的地域特点, 表现在“宣威”患者具有较低(20%)的EGFR敏感突变(L858R、19-del)及较高(27.26%)的EGFR少见突变(主要为G719/S768I、G719); “宣威”多结节NSCLC患者的KRAS突变率(27.27%)亦显著高于非“宣威”患者突变率(12.59%) ($P<0.05$)。此外, “宣威”多结节NSCLC患者驱动基因突变不一致率高达69.23%, 远高于非“宣威”患者驱动基因突变不一致率(55.07%) ($P<0.05$)。 **结论:** “宣威”多结节NSCLC患者具有较高的EGFR少见突变及KRAS突变率, 同一患者不同病灶之间存在更高的驱动基因突变异质性, 本研究将为“宣威”多结节NSCLC的诊疗策略提供更多的选择。

[关键词] 非小细胞肺癌; 肺结节; EGFR; KRAS; 基因突变

[中图分类号] R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0377-06

Analysis of driver gene mutations in “Xuanwei” multi-nodular non-small cell lung cancer

WANG Xiaoxiong^a, LI Quan^a, SHEN Zhenghai^b, CAI Jingjing^a, LI Zhuoying^a, SHEN Shaocong^a, LI Hongsheng^a, LIU Xin^a, LIU Xi^a, LIU Junxi^a, GUO Yinjin^a, DU Yaxi^a, LAN Yunyi^a, MA Luyao^a, YANG Ruijiao^a, WU Shunxian^a, ZHOU Yongchun^a, HUANG Yunchao^b (a. Molecular Diagnostic Center; b. Department of Thoracic Surgery I, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between driver gene mutations and clinicopathological features of multi-nodular non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide molecular diagnostic basis for the treatment of multi-nodular NSCLC patients. **Methods:** A total of 253 lung nodule tumor specimens from 121 patients with multiple nodules NSCLC tested at the Molecular Diagnostic Center of Yunnan Cancer Hospital between January 2018 and October 2023 were included in this study. Next-generation sequencing (NGS) or Amplification Refractory Mutation System PCR (ARMS-PCR) techniques were used to detect driver gene mutations in multi-nodular NSCLC tissues. The relationship between these mutations and clinical pathological features of patients was analyzed, in order to compare the tumor heterogeneity of lung cancer driver genes in different nodules. **Results:** Compared with non-“Xuanwei” NSCLC, “Xuanwei” multi-nodular NSCLC patients showed significant regional characteristics in driver gene mutations. These patients demonstrated a lower rate (20%) of epidermal growth factor receptor (EGFR) sensitive mutations (L858R, 19-del), a higher rate (27.26%) of EGFR rare mutations (mainly G719/S768I, G719). The KRAS mutation rate in “Xuanwei” multi-nodular NSCLC patients (27.27%) was also significantly higher than that in non-“Xuanwei” patients (12.59%) ($P<0.05$). In addition, the inconsistency rate of driver gene mutations among different nodules was 69.23% in “Xuanwei” multi-nodular NSCLC patients, much higher than that in non-“Xuanwei” patients (55.07%) ($P<0.05$). **Conclusion:** “Xuanwei” multi-nodular NSCLC patients in have higher

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金项目(No. 2023J0276); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项(No. 202001AY070001-150); 云南省肺癌研究重点实验室项目(No. CZ0049)

[作者简介] 王晓雄(1984—), 男, 博士, 助理研究员, 主要从事肿瘤分子分型的研究。E-mail: xiaoxiongwang@126.com

[通信作者] 周永春, E-mail: chungui7625@163.com; 黄云超, E-mail: huangych2001@aliyun.com

EGFR rare mutations and KRAS mutation rates, and there is higher driver gene mutation heterogeneity among different lesions in the same patient. This study will provide more options for the diagnosis and treatment strategies of "Xuanwei" multi-nodular NSCLC.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); pulmonary nodule; epidermal growth factor receptor (EGFR); KRAS; gene mutation

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(4): 377-382. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.009]

肺癌是导致人类死亡的首要恶性肿瘤,患者5年生存率仅为21%^[1-2]。随着胸部影像技术的进步及肺癌筛查项目的普及,肺癌多结节病灶检出数量显著增加^[3]。肺癌多结节的发生率约0.2%~20.0%,在非吸烟、女性、肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)患者中尤为常见^[4]。第8版美国癌症联合委员会分期手册(AJCC分期手册)首次将多发肺结节描述为4种疾病类型,其中第二原发肺癌和多结节磨玻璃结节/贴壁样成分(GG/L)LUAD归类为独立多原发肿瘤^[5]。目前,临床肺癌分子检测主要应用于进展期非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC)患者,表皮生长因子受体(EGFR)仍是最常见的突变类型,针对敏感突变的EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)可改善NSCLC患者的生存预后^[6],其他驱动基因如ALK、ROS1、BRAF、MET、KRAS、RET、HER2等均有不少药物已用于临床,此外大量针对NSCLC驱动基因突变阳性的临床试验亦如火如荼地开展中,为患者的靶向治疗及免疫治疗等提供了必要的依据^[7-8]。然而,多结节NSCLC的相关驱动基因突变研究却报道较少,同时多结节病灶在相同遗传背景和环境暴露条件下,可能叠加不同的驱动基因改变过程^[9-10]。云南的肺癌表现为点状区域性分布,主要集中在个旧和宣威两个地区^[11]。广义的“宣威地区”泛指珠江源地区,包括宣威市、富源县、麒麟县、马龙县、沾益县及贵州西南部等区域。该地区是世界非吸烟女性肺癌发病率和死亡率最高的地区,其女性肺癌死亡率高达120/10万,远高于中国女性平均水平(22.9/10万)^[12]。宣威地区女性肺癌的病理类型以LUAD居多,临床上表现出发病年轻化、肿瘤发生多源化、转移发生率高、对常规放疗及化疗不敏感性等特性。本研究应用第二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术或扩增阻滞突变系统PCR(amplification refractory mutation system PCR, ARMS-PCR)技术,检测中国121例多结节NSCLC患者的253个同时性多结节肿瘤组织中驱动基因突变情况,分析其与临床病理特征间的关系,比较“宣威”NSCLC和非“宣威”NSCLC驱动基因突变是否存在显著差异,探讨影响NSCLC驱动基因突变的危险因素。

1 材料与方法

1.1 病例资料

收集2016年1月至2023年9月间在云南省肿瘤医院分子诊断中心检测的121例多结节NSCLC患者的253个肿瘤组织标本,以NGS技术或ARMS-PCR技术检测NSCLC驱动基因突变情况。病例纳入标准:(1)参照第8版AJCC分期手册诊断为多结节LUAD患者,术后组织类型均为NSCLC;(2)术前胸部CT提示同时性肺部多发肿瘤病灶,最大直径均 ≤ 3 cm;(3)医院信息系统存档完整的临床、病理及影像学资料,获得所有患者知情同意。病例排除标准:(1)术前接受过放、化疗或其他抗肿瘤治疗;(2)胸膜侵犯转移或恶性胸腔积液;(3)病理检测结果提示为转移性肿瘤;(4)已证实有远处转移;(5)合并其他肿瘤。

1.2 组织病理学特征记录

病理类型参照2015年世界卫生组织肺肿瘤分类标准。253个肺癌病灶中,LUAD病灶242个,肺鳞癌病灶5个,肺腺鳞癌病灶3个,肺神经内分泌肿瘤病灶1个,2例为NSCLC(未区分LUAD、肺鳞癌)。121例患者中多发病灶病理类型不一致率为3.3%(4/121)。

1.3 多结节NSCLC肿瘤组织核酸提取

所有肿瘤标本经10%中性福尔马林固定,常规H-E染色,筛选出肿瘤成分 $>10\%$ 的肿瘤组织蜡块切片。二甲苯脱蜡后用肿瘤组织石蜡样本DNA分离试剂盒提取DNA,满足光密度 D_{260}/D_{280} 值在1.8~2.1之间,核酸定量仪(Qubit 4.0)测定DNA浓度,所有操作根据试剂说明书及实验室规范进行。

1.4 多结节NSCLC肿瘤ARMS-PCR检测和NGS文库构建及测序

采用SLAN全自动医用PCR分析系统(SLAN96S)进行ARMS-PCR检测。采用Bio-rad S1000 PCR仪测定文库产量及文库浓度、文库片段化(2100生物分析仪)、依据Illumina NextSeq 550Dx的文库和测序准备及系统使用手册使用Illumina NextSeq 550Dx测序仪对构建的DNA文库进行测序,测序读长为150 bp左右。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析。采用

卡方检验分析多结节NSCLC患者EGFR、KRAS基因突变与地区的相关性。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多结节NSCLC患者的一般临床特征

121例多结节NSCLC患者中, 男性50例, 女性71

例, 男女比例约为0.70:1; 年龄35~79岁, 中位年龄55岁。121例多结节LUAD患者送检253个多结节病灶, 其中112例患者同时送检术中切除的2个结节病灶, 9例患者送检3个以上病灶。121例多结节NSCLC患者按照区域划分, 分为“宣威”NSCLC和非“宣威”NSCLC, 其临床特征见表1。

表1 “宣威”与非“宣威”两组多结节NSCLC患者的临床特征比较[n(%)]

临床特征	“宣威”患者(n=52)	非“宣威”患者(n=69)	χ^2	P值
性别			0.033	0.856
男	21(40.38)	29(42.03)		
女	31(59.62)	40(57.97)		
年龄/岁			0.001	0.978
<56	27(51.92)	36(52.17)		
≥56	25(48.08)	33(47.83)		
吸烟状态			0.954	0.329
从不吸烟	41(78.84)	49(70.01)		
吸烟	11(21.16)	20(29.99)		
分期			2.183	0.140
I~II	39(75.00)	43(62.32)		
III~IV	13(25.00)	26(37.68)		

2.2 “宣威”NSCLC驱动基因突变检测结果

在送检52例“宣威”NSCLC共计110个肺结节中, 共检出16个结节为驱动基因野生型, 94个结节为驱动基因突变型, 总突变率为85.45%(94/110), 其中EGFR敏感突变率为20%[L858R 11个、19外显子缺失突变(19-del) 11个]; EGFR罕见突变率为32.66%(36/110), 其中EGFR G719/S768I共突变最常见, 突变率为16.36%(18/110), 其次为EGFR G719, 突变率

为10.9%(12/110); 单点突变率为45.40%(50/110), 复合突变率为19.06%(21/110)。“宣威”多结节NSCLC病灶EGFR稀有突变发生率较高(44.46%, 49/110)。除EGFR突变外, “宣威”NSCLC驱动基因突变呈现地域性分布, 表现在: 非EGFR驱动基因总突变率为31.79%(35/110), 其中KRAS突变率最高为27.27%(30/110), 其余突变率均低于2%, 各类型突变比例见图1。

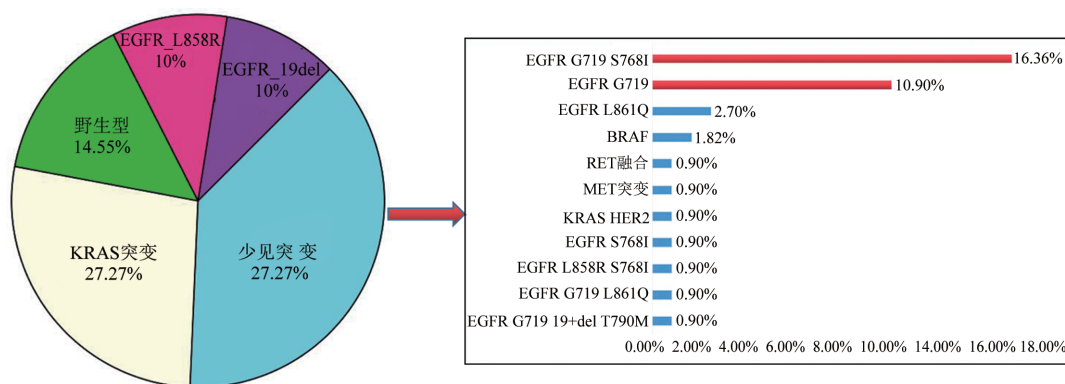


图1 “宣威”多结节NSCLC驱动基因突变情况分布图

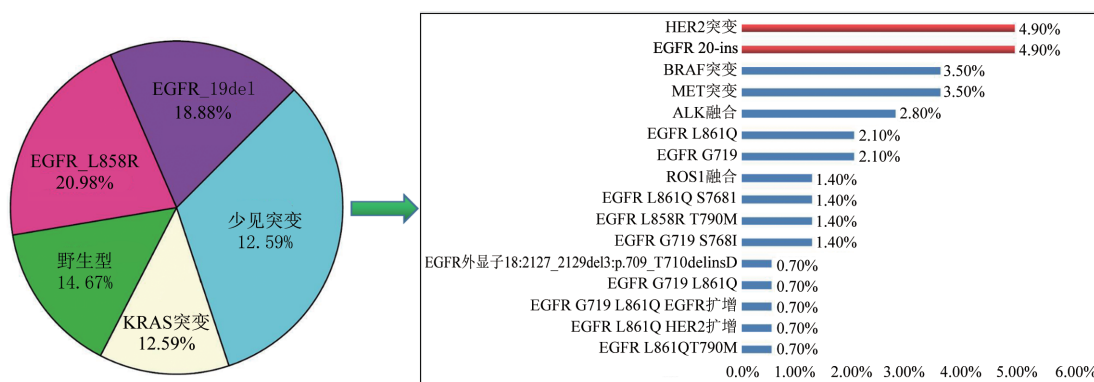
2.3 非“宣威”NSCLC驱动基因突变检测结果

在送检的69例非“宣威”NSCLC中, 共计143个肺

结节, 其中21个结节为驱动基因突变野生型, 12个结节为驱动基因突变型, 总突变率为84.62%(121/143), 其中

EGFR敏感突变率为39.86%(L858R 30个、19-del 27个); EGFR罕见突变率为16.78%(24/143),其中EGFR 20-ins (20外显子插入突变)最常见,突变率为4.90%(7/143),其次为EGFR G719和L861Q,突变率均为2.1%(3/143); 单点突变率为49.65%(71/143),复合突变率为7.00%。多结节病灶EGFR稀有突变发生率较低(15.40%,

22/143)。除了EGFR外,非“宣威”NSCLC驱动基因突变未呈现地域性分布,表现在:非EGFR驱动基因总突变率为28.67%(41/143),其中KRAS突变率最高为12.59%(18/143),其余突变率均低于5%,其中突变率最高的为HER2突变(4.9%,7/143),各类型突变比例见图2。



20-ins:20外显子插入突变;delins:缺失插入突变。
图2 非“宣威”多结节NSCLC驱动基因突变情况分布图

2.4 “宣威”配对多结节NSCLC组织中驱动基因突变差异分析

52例多结节NSCLC患者中,共有110个配对肿瘤组织标本。驱动基因突变分析结果显示,1~16号患者多个结节驱动基因突变相同,同一患者配对结节之间的驱动基因突变一致率为30.77%(16/52),其中31.25%(5/16)的患者为EGFR基因常见敏感突变(EGFR 19-del/L858R);17~52号患者多个结节驱动基因突变不同,驱动基因突变不一致率高达69.23%(36/52)。在36例驱动基因突变不一致的患者中,结果发现,21例患者的多结节NSCLC组织,不管其他病灶驱动基因突变与否,其中必有1个结节包含有KRAS基因突变,比例高达58.33%(21/36)。

2.5 非“宣威”配对多结节NSCLC组织的驱动基因突变差异分析

在69例多结节NSCLC患者中,共有143个配对肿瘤组织标本。驱动基因突变结果显示,1~31例患者多个结节驱动基因突变相同,同一患者配对结节

之间的驱动基因突变一致率为44.93%(31/69),其中45.16%(14/31)的患者为EGFR基因常见敏感突变(EGFR 19-del/L858R);32~69例患者多个结节驱动基因突变不同,驱动基因突变不一致率为55.07%(38/69)。在38例驱动基因突变不一致的患者中,结果发现,24例患者的多结节NSCLC组织,不管其他病灶驱动基因突变与否,其中必有1个结节包含有EGFR基因常见敏感突变(EGFR 19-del/L858R),比例高达63.16%(24/38),而其中一个结节包含KRAS突变的比例为15.79%(6/38)。

2.6 “宣威”和非“宣威”多结节NSCLC驱动基因突变分析

基于“宣威”和非“宣威”多结节NSCLC驱动基因突变结果,利用卡方检验分析,分析结果(表2)提示,“宣威”和非“宣威”多结节肺癌驱动基因突变存在显著差异,“宣威”多结节肺癌存在更高比例的EGFR罕见突变(除L858R和19-del以外的突变)及KRAS突变,而非“宣威”地区的多结节NSCLC患者存在更高

表2 “宣威”和非“宣威”多结节NSCLC驱动基因突变比较[n(%)]

突变类型	地区		χ^2	P值
	“宣威”	非“宣威”		
EGFR敏感突变	22(20.00)	57(39.86)	20.263	0.000
EGFR罕见突变	36(32.66)	24(16.78)	5.939	0.015
KRAS突变	30(27.27)	18(12.59)	6.180	0.013

比例的EGFR敏感突变(L858R、19-del)。上述结果提示,两个地区的多结节肺癌可能存在不同的疾病发病机制。

3 讨论

随着各种影像技术的进步和癌症筛查的普及,多发肺癌结节的检出数量日益增加^[13]。EGFR敏感突变、ALK或ROS1 RET融合、BRAF V600、MET exon14突变、KRAS G12C、HER2突变、NTRK融合等在晚期NSCLC分子分型与靶向治疗中的意义已经在临床实践中得到充分证实^[14],但多结节NSCLC的驱动基因突变相关研究较少报道。

EGFR突变是NSCLC发生发展的重要驱动事件,EGFR基因21号外显子L858R点突变和19号外显子缺失突变(19-del)最常见的突变类型,且均为EGFR-TKI的重要治疗靶点。研究结果^[15]表明,欧美人群EGFR突变率约为14%,亚裔人群EGFR突变率在30%~50%之间,其中中国人群LUAD EGFR突变率约为50%。两项研究结果^[16-17]发现,多发磨玻璃肺结节的EGFR突变率较高,分别为52.4%和45.8%。

“宣威”肺癌由于其独特的流行病学特征、发病规律,是研究世界高原区域高发肺癌的理想模型。本研究中,“宣威”NSCLC多结节组织样本EGFR常见敏感位点(L858R、19-del)突变率(20%)显著低于“非宣威”地区NSCLC多结节组织EGFR常见敏感位点突变率(39.86%)。“宣威”NSCLC多结节组织与非“宣威”NSCLC患者在EGFR基因突变最大的区别在于,“宣威”NSCLC患者EGFR少见位点(G719、G719/S768I、L861Q等)突变率(32.66%)显著高于非“宣威”NSCLC患者EGFR少见位点(G719、G719/S768I、L861Q等)突变率(15.4%),与课题组前期报道的云南区域性高发肺癌地区患者高突变率较一致^[9,18]。这可能与本组对象以老年、非吸烟、女性人群为主、且病理类型以LUAD为主等因素有关。

除EGFR外,“宣威”多结节NSCLC患者与非“宣威”多结节NSCLC患者在驱动基因突变方面亦存在显著差异。“宣威”多结节NSCLC患者非EGFR驱动基因总突变率为31.79%(35/110),其中KRAS突变率最高为27.27%(30/110)远高于此前报道的中国NSCLC患者KRAS突变率,更接近于欧美LUAD患者的KRAS突变率^[19-20]。其余驱动基因突变率均低于2%。非“宣威”多结节NSCLC患者非EGFR驱动基因总突变率为28.67%(41/143),其中KRAS突变率最高为12.59%(18/143),其余突变率均低于5%。从上述数据可以看出,“宣威”多结节NSCLC患者KRAS突变率(27.27%)显著高于非“宣威”多结节NSCLC

患者KRAS突变率(12.59%)。

“宣威”多结节NSCLC患者驱动基因突变不一致率高达69.23%,显著高于非“宣威”患者驱动基因突变不一致率(55.07%)($\chi^2=6.025, P<0.05$)。58.33%“宣威”多结节NSCLC驱动基因突变不一致的患者均包含KRAS突变。63.16%的非“宣威”多结节NSCLC驱动基因突变不一致的患者均包含EGFR基因常见敏感突变(EGFR 19-del/L858R),KRAS基因的突变率则仅为15.79%远低于“宣威”多结节NSCLC患者。上述多结节NSCLC的驱动基因突变结果与以往报道一致,多结节病灶间驱动基因突变存在高度异质性,支持多发肺结节独立起源的假设^[16,21]。

本研究存在一些局限性,如回顾性研究可能诱导选择性偏差,未来需要对多结节NSCLC患者进行更大样本量的前瞻性研究。使用单个或多个驱动基因联合检测获得的肿瘤遗传变异信息相对有限,可能低估了多结节肺癌间克隆转移的真实频率。

综上所述,“宣威”地区多结节NSCLC患者驱动基因的突变模式与非“宣威”地区多结节NSCLC患者驱动基因的突变模式存在显著差异。这可能与“宣威”地区NSCLC的发病原因(燃煤/人群)密切相关,这将为NSCLC尤其是“宣威”多结节NSCLC的诊疗策略提供更多的选择。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, *et al.* Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [3] WOLF A M D, OEFFINGER K C, SHIH T Y C, *et al.* Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 50-81. DOI: 10.3322/caac.21811.
- [4] ZHANG Y, JHEON S, LI H M, *et al.* Results of low-dose computed tomography as a regular health examination among Chinese hospital employees[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 160(3): 824-831.e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.145.
- [5] RIMNER A, RUFFINI E, CILENTO V, *et al.* The international association for the study of lung cancer thymic epithelial tumors staging project: an overview of the central database informing revision of the forthcoming (ninth) edition of the TNM classification of malignant tumors[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(10): 1386-1398. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.07.008.
- [6] JOHN A, YANG B Y, SHAH R. Clinical impact of adherence to NCCN guidelines for biomarker testing and first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) using real-world electronic health record data[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(3): 1552-1566. DOI: 10.1007/s12325-020-01617-2.

- [7] HARADA G, YANG S R, COCCO E, *et al.* Rare molecular subtypes of lung cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(4): 229-249. DOI: 10.1038/s41571-023-00733-6.
- [8] PAN K, CONCANNON K, LI J, *et al.* Emerging therapeutics and evolving assessment criteria for intracranial metastases in patients with oncogene-driven non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(10): 716-732. DOI: 10.1038/s41571-023-00808-4.
- [9] 吴茂芳, 周永春, 蔡静静, 等. 云南地区多结节肺腺癌EGFR突变及其临床意义[J]. *昆明医科大学学报*, 2022, 43(2): 60-66. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20220215.
- [10] LIU Y, ZHANG J J, LI L, *et al.* Genomic heterogeneity of multiple synchronous lung cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13200 [2023-11-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27767028/>. DOI: 10.1038/ncomms13200.
- [11] 周永春, 王熙才, 陈艳, 等. 靶向敲降Sox4基因抑制宣威地区女性肺癌细胞系XWLC-05裸鼠移植瘤的生长[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(1): 11-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.01.004.
- [12] WANG X, LI J, DUAN Y, *et al.* Whole genome sequencing analysis of lung adenocarcinoma in Xuanwei, China[J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(2): 88-96. DOI: 10.1111/1759-7714.12411.
- [13] 吴阶平医学基金会模拟医学部胸外科专委会. 人工智能在肺结节诊治中的应用专家共识(2022年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(4): 219-225. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.08.
- [14] XU J Y, ZHANG C C, WANG X, *et al.* Integrative proteomic characterization of human lung adenocarcinoma[J]. *Cell*, 2020, 182(1): 245-261.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.043.
- [15] TAN A C, TAN D S W. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 611-625. DOI: 10.1200/JCO.21.01626.
- [16] CHEN K Z, CHEN W, CAI J Q, *et al.* Favorable prognosis and high discrepancy of genetic features in surgical patients with multiple primary lung cancers[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(1): 371-379.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.141.
- [17] FAN J, DAI X F, WANG Z K, *et al.* Concomitant EGFR mutation and EML4-ALK rearrangement in lung adenocarcinoma is more frequent in multifocal lesions[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4): e517-e530. DOI: 10.1016/j.clc.2019.04.008.
- [18] ZHOU Y C, YANG Y L, YANG C G, *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) of Yunnan in southwestern China[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 15023-15033[2023-11-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362464/>. DOI: 10.18632/oncotarget.14706.
- [19] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Author Correction: comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma [J/OL]. *Nature*, 2018, 559(7715): E12[2023-11-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925941/>. DOI: 10.1038/s41586-018-0228-6.
- [20] CHEN J B, YANG H C, TEO A S M, *et al.* Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians[J/OL]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 177-186[2023-11-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/30207593/>. DOI: 10.1038/s41588-019-0569-6.
- [21] WU C Y, ZHAO C, YANG Y, *et al.* High discrepancy of driver mutations in patients with NSCLC and synchronous multiple lung ground-glass nodules[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5): 778-783. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000487.

[收稿日期] 2023-11-24

[修回日期] 2024-04-03

[本文编辑] 党瑞山