

I 期非小细胞肺癌预后影响因素的研究进展

李 锋,毛友生

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

摘 要:手术是 I 期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的首选治疗方案,然而 I 期 NSCLC 术后的 5 年生存率仍不理想。诸多临床病理及分子生物学因素与 I 期 NSCLC 的预后显著相关。辨别这些危险因素对改善 I 期 NSCLC 的预后有着重要作用。文章就影响 I 期 NSCLC 预后的因素进行综述。

关键词:非小细胞肺癌;预后;临床病理;分子生物学;影响因素

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)07-0523-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.07.A009

Advance in Prognostic Factors of Stage I Non-small Cell Lung Cancer

LI Feng, MAO You-sheng

(National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer /Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: Surgical resection is the first choice for stage I non-small cell lung cancer(NSCLC) while the postoperative 5-year survival rate is less satisfactory. Many clinicopathological and molecular biological factors are associated with the prognosis of stage I NSCLC. Identification of these prognostic factors will facilitate to improve the prognosis of stage I NSCLC. This article reviews the prognostic factors of stage I NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; prognosis; clinicopathology; molecular biology; influencing factor

肺癌是目前世界上发病率和死亡率最高的癌症^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的 80%~85%。近年来,由于 CT 分辨率的提高及其在肺癌筛查中的普及,早期肺癌的占比明显增加^[2]。手术是 I 期 NSCLC 的首选治疗方案^[3],然而研究显示 I A 期和 I B 期的 NSCLC 术后 5 年生存率仅为 83%和 71%^[4]。诸多危险因素影响了 I 期 NSCLC 患者的预后,然而目前这些危险因素尚未被完全阐明。若能准确辨别相关危险因素并对高危人群采取密切随访和给予术后辅助化疗等措施将有可能改善患者的预后。本文对影响 I 期 NSCLC 预后的有关因素进行综述。

1 术前影像学表现与预后的关系

目前影像学表现与 I 期 NSCLC 预后相关性的研究主要集中在肺腺癌。与肺鳞癌不同,肺腺癌主要由磨玻璃成分(ground-glass opacity, GGO)和实性成分组成。即使是大小相同的肺腺癌,其侵袭性也会有很大差异^[5]。研究表明 GGO 占比是影响 I 期 NSCLC 预后的独立危险因素,以 GGO 为主的 I 期肺腺癌术后复发率低,预后好^[5]。日本的 JCOG0201 研究发现肿瘤中实性成分与肿瘤最大径之比(consolidation/tumor ratio, CTR)与肺腺癌侵袭性相关^[6],结合既往的几项研究,可以认为 CTR<0.5、0.5~1、=1 与肺腺癌病理类型中的原位腺癌(adenocarcinoma *in situ*, AIS)、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma,

收稿日期:2018-12-25;修回日期:2019-04-01
通信作者:毛友生, E-mail: youshengmao@gmail.com

MIA)、附壁型腺癌和其他病理类型相对应,且高水平的 CTR 提示不良预后^[6-8]。另外,多项研究表明 I 期 NSCLC 术前 PET-CT 的最大标准化摄取值(maximum standardized uptake values, SUVmax)与术后复发及预后相关,复发和死亡的风险随 SUVmax 增高而升高^[9,10]。

2 手术方式及淋巴结清扫方式和数目对预后的影响

2.1 手术方式

目前 I 期 NSCLC 手术方式包括肺叶切除和亚肺叶切除(肺段切除和楔形切除)。相对于肺叶切除,亚肺叶切除能更好地保留肺组织及肺功能^[11]。一些回顾性研究显示对于筛选后的患者(肿瘤直径 $\leq 2\text{cm}$ 、CT 上表现为 GGO),亚肺叶切除能达到与肺叶切除相同的预后^[12,13]。第二次 ESMO 肺癌共识大会也指出亚肺叶切除可以用于纯 GGO、AIS 及 MIA^[14]。但基于 1995 年的一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的结果,肺叶切除仍是目前 I 期 NSCLC 手术治疗的标准方案。该项 RCT 显示与肺叶切除组相比,亚肺叶切除组的局部复发率和总死亡率显著增加^[15]。有研究发现相对于亚肺叶切除,肺叶切除淋巴结清扫或采样的比例更高^[16]。因此,该项 RCT 的结论正确与否尚需其他研究予以证实。目前有两项比较肺叶与亚肺叶切除的 RCT(CALGB140503 和 JCOG0802/WJOG4607L)正在进行,它们的最终结果将进一步阐明两种术式在 I 期 NSCLC 治疗中的优劣^[17,18]。

2.2 淋巴结清扫方式和数目

NSCLC 的淋巴结清扫方式包括系统性淋巴结清扫、系统性淋巴结采样、肺叶特异性淋巴结清扫和不清扫。目前对于 I 期 NSCLC 应选择何种淋巴结清扫方式尚无定论。虽然系统性淋巴结清扫目前仍是标准方式^[19],但数项 RCT 的结果显示与之相比,系统性纵隔淋巴结采样在预后方面无明显差异^[20,21]。近年来,随着对肺癌淋巴结转移规律的深入研究,肺叶特异性淋巴结清扫被越来越多地应用于临床。研究显示对于早期 NSCLC,特别是以 GGO 为主要表现的 I 期 NSCLC,与系统性淋巴结清扫相比,肺叶特异性淋巴结清扫并

不会降低总生存率^[22]。一项来自日本的 III 期临床试验(JCOG1413)正在进行中,其最终结果将进一步明确肺叶特异性淋巴结清扫在 I 期 NSCLC 治疗中的地位^[23]。

淋巴结清扫数目是反映清扫彻底程度的一个直接指标^[24],但对于具体淋巴结清扫数目,目前没有统一规范。Ludwig 等^[25]的研究发现当清扫数目为 13~16 枚时生存曲线达到峰值,但进一步清扫(≥ 17 枚)并不能取得更多的生存获益。Brian 等^[26]发现为取得生存获益,对于 $< 2\text{cm}$ 的肿瘤,只需要清扫 4 枚以上的淋巴结,而对于 $> 2\text{cm}$ 的肿瘤,需要更广泛的淋巴结清扫(至少 14 枚)。

3 病理相关因素与预后的关系

3.1 肿瘤大小和脏层胸膜侵犯

第八版国际肺癌分期将 I 期 NSCLC 分为 I A 期和 I B 期,主要依据肿瘤的大小及有无脏层胸膜侵犯^[27]。肿瘤大小一直被认为是影响 I 期 NSCLC 术后复发和预后的独立危险因素^[28]。脏层胸膜侵犯在 TNM 分期中的应用自 20 世纪 70 年代被引入后一直未曾改变:对于 $\leq 3\text{cm}$ 的肿瘤,若有胸膜侵犯,则 T 分期升为 T₂^[29]。Kudo 等^[30]发现脏层胸膜有丰富的淋巴管穿入肺实质,最终引流至肺门淋巴结。因此,脏层胸膜侵犯预示着局部复发和远处转移的风险增高,预后更差。

3.2 病理亚型和分化程度

自肺腺癌的新分类标准提出后,多项研究显示该分类对 I 期肺腺癌的预后和复发有显著的影响^[31,32]。Tsuta 等^[31]发现 AIS 和 MIA 的预后显著优于其他类型的 I 期肺腺癌。Hung 等^[32]的研究则表明微小乳头状为主和实体型为主的病理亚型有着更高的复发风险和不良的预后。2015 年,一种新的病理类型——气道内播散(spread through air spaces, STAS)被提出,众多研究显示 STAS 与 I 期 NSCLC 患者的预后密切相关^[33]。对于肺癌的分化程度,目前尚无明确的分级系统^[34]。但研究表明肿瘤的分化程度与 I 期 NSCLC 的术后复发及预后显著相关^[35]。

4 分子生物学特性与预后的关系

4.1 基因表达谱

基因表达与 NSCLC 预后相关性的研究经历了

从单基因预后标志物到多基因预后标志物的发展。既往研究发现了众多与预后显著相关的单基因预后标志物,包括 *p53*、*EGFR*、*HER2* 和 *ERBB3* 等,然而由于 NSCLC 的异质性,所涉及的基因在不同肿瘤个体间可能有较大的差异^[36]。目前越来越多的研究正着手构建由多个预后相关基因组成的基因表达谱模,并将其用于 I 期 NSCLC 患者的危险分层^[37,38]。Kratz 等^[37]利用与 6 条肺癌分子通路(*KRAS*,*BRAF*,*EGFR*,*HER2*,*ALK*,和 *p53*)相关的 14 个基因(*BAG1*,*BRCA1*,*CDC6* 和 *ERBB3* 等)构建了一个预后模型,并依据此模型将 I 期 NSCLC 患者分成低危、中危、高危三组,结果发现三组的 5 年生存率有显著的不同,并且此模型在多个验证队列中均显示出较传统的临床病理分期有更好地预测患者预后的能力。接着,他们利用此模型进行了一项前瞻性的研究:将判定为高危的 NSCLC 患者分配到观察组或术后化疗组,并研究两组患者的预后,他们发现接受化疗的患者 5 年无病生存期显著高于不接受化疗者,进一步证明了此模型在筛选有高危因素的适合接受术后辅助化疗的 I 期 NSCLC 患者上有着较 NCCN 指南更好的优越性^[39]。

4.2 蛋白表达谱

与基因表达测定需要高质量的 RNA 样本从而限制了其在临床中的应用不同,组织中蛋白表达的测定是一项已经广泛应用的技术^[40]。目前已经发现多种与 I 期 NSCLC 预后相关的蛋白标志物,且研究发现不同病理类型的肺癌有着不同的蛋白标志物。Alamgeer 等^[41]研究了两种与干细胞表型相关的蛋白——乙醛脱氢酶 1A1(*ALDH1A1*)和 CD133 蛋白,与 I 期 NSCLC 患者术后复发和预后的相关性,他们发现高表达这两种蛋白的 I 期肺腺癌患者有着更高的术后复发风险及不良预后,但在鳞癌患者中,这两种蛋白的高表达对患者的预后无显著影响。与单个蛋白标志物相比,基于通路的蛋白预后标志物的构建可能更可靠。Choi 等^[42]研究了与维系基因组稳定性及抑制肿瘤发生发展密切相关的 DNA 损伤修复通路上的 11 种蛋白与 I 期 NSCLC 预后的关系,他们发现其中 3 种蛋白(γ H2AX,Chk2pT68 和 ERCC1)的低表达会使 I 期肺鳞癌死亡风险升高 1.5~1.6 倍,但这种影响并未在腺癌中出现。与基因表达谱类似,蛋白表达谱构建的研究也在进行中。

Martínez-Terroba 等^[43]将由 3 种蛋白(*BRCA1*,*QKI* 和 *SLC2A1*)组成的表达谱和临床因素相结合构建了一种新的预后分类器,该分类器能准确辨别有高复发和死亡风险、需要术后辅助治疗的 I~IIA 期肺腺癌患者,在 TNM 分期外提供了更多的用于筛选高危患者的信息。

4.3 微小残留灶(minimal residual disease,MRD)

MRD 是指原发肿瘤被根治后,在血液、淋巴结、骨髓等体液中仍有肿瘤细胞残留,但尚未形成显性病灶,也无任何临床表现,采用常规的检测手段难以发现,需要通过分子生物学及免疫组化的技术予以诊断^[44]。肺癌相关的 MRD 主要包括循环肿瘤细胞(circulating tumor cells,CTCs)、淋巴结微转移(lymph node micrometastasis,LNMM)和骨髓微转移。

尽管目前没有单独针对 CTCs 与 I 期 NSCLC 预后相关性的研究,但 Huang 等^[45]对既往 CTCs 与 I~III 期 NSCLC 术后复发及预后相关性的研究进行荟萃分析后发现,CTCs 的出现预示患者有更高的复发风险和更差的预后。鉴于目前单纯利用外周血检测到的 CTCs 数量很少,Phil 等^[46]将外周血检测 CTCs 和术中肺静脉血检测相结合,他们发现两者结合能更好地筛选出高复发风险的 NSCLC 患者:检测到 ≥ 2 个 CTCs 的患者的复发风险较未检测到 CTCs 的患者升高了 8 倍,死亡风险升高了 7 倍。

目前关于 LNMM 与 I 期 NSCLC 复发及预后的研究尚存在争议。CALGB 9761 研究表明 N₁ 站的 LNMM 与总生存期及无病生存期无明显关联^[47],但 Dai 等^[48]的研究显示 N₁ 站和 N₂ 站的 LNMM 均会增加 I 期 NSCLC 术后复发和死亡的风险。

对于骨髓微转移,由于各研究中方法的不统一和病例数不足,目前其预后价值也尚无定论。A-COSOG Z0040 研究显示骨髓微转移对患者的预后无显著影响^[49],而 Ruffato 等^[50]的研究发现在 I 期 NSCLC 中骨髓微转移的出现会显著减少患者的无复发生存时间。

因此根据目前的研究,在肺癌相关的 MRD 中,CTCs 的检测在 I 期 NSCLC 预后分析上有着重要的作用,而 LNMM 和骨髓微转移对 I 期 NSCLC 预后的影响需要更多的研究来证实。

4.4 循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA,ctDNA)

ctDNA 是来源于肿瘤细胞的游离 DNA,它可以

作为非侵入性评估肿瘤负荷的生物标志物,研究显示在 I 期 NSCLC 中约有 50% 患者可以检测到 ctDNA^[51]。近期发表的 TRACERx 研究表明,ctDNA 的检测与肺癌的病理类型相关,在 I 期肺鳞癌中术前 ctDNA 的阳性率为 94%,显著高于 I 期肺腺癌(13%)。同时该研究发现 ctDNA 在监测早期 NSCLC 术后复发上优于影像学,可以提前 70d 发现肿瘤复发。在该研究中,93% 的复发患者中 ctDNA 检测阳性,而在未出现复发的患者中,仅有 10% 的患者 ctDNA 检测阳性^[52]。另外,有研究显示 ctDNA 能准确地识别肺癌术后患者体内的 MRD 和复发病灶,明显优于影像学检查,该研究指出未来可以基于 ctDNA 的检测在早期对有 MRD 和复发的患者进行个体化的辅助治疗^[53]。在预后方面,Cargnin 等^[54]对 17 篇关于 ctDNA 与 I~III 期 NSCLC 预后关系的研究进行荟萃分析后发现,ctDNA 基线水平高的患者的死亡风险是正常患者 1.76 倍,证实了 ctDNA 水平的测定在预测 NSCLC 患者预后上有着重要的临床价值。但该研究指出 ctDNA 测量方法和界值选取的标准化是其未来应用于临床的基础。目前看来,ctDNA 检测在识别 I 期 NSCLC 术后 MRD,监测复发和进行预后评估方面有着较好的应用前景。

4.5 肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)

TMB 作为肿瘤免疫治疗的生物标志物,被用于预测免疫检查点抑制剂治疗 NSCLC 的有效性,TMB 水平高的患者接受 PD-1 抑制剂治疗后的预后显著优于 TMB 水平低的患者^[55]。而近期的一项研究发现 TMB 的水平与未接受任何辅助治疗的 I 期 NSCLC 的术后复发及预后相关,高水平的 TMB 提示复发风险高及预后差,但其具体机制仍有待进一步研究^[56]。结合 TMB 能评估免疫治疗疗效的特性,对于那些有着高水平 TMB 的 I 期 NSCLC 患者可以考虑术后给予免疫治疗。

5 小 结

I 期 NSCLC 在临床病理及分子生物学水平上的异质性造成了其截然不同的预后。诸多因素影响了 I 期 NSCLC 的预后,其中临床病理方面的因素主要有结节实性成分比例、手术切除方式及淋巴结清扫方式、肿瘤大小、胸膜侵犯和病理亚型等;在分子

生物学方面,近年来基因表达谱和蛋白表达谱的构建、CTCs 和 ctDNA 的检测在预测 I 期 NSCLC 预后上发挥着越来越重要的作用。目前的 TNM 分期系统因纳入的危险因素有限,尚不能对 I 期 NSCLC 的预后进行精准的预测。寻找、筛选并验证更多的危险因素,将临床病理及分子生物学方面的危险因素进行有机结合,建立一个有效的预测 I 期 NSCLC 预后的模型,对风险高的患者制定多学科综合治疗方案是今后研究的一个重要的方向。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram 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] Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 1002-1008.
- [3] Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-small cell lung cancer, Version 6.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(5): 515-524.
- [4] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51.
- [5] Yang HC, Kim HR, Jheon S, et al. Recurrence risk-scoring model for stage I Adenocarcinoma of the lung [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(12): 4089-4097.
- [6] Suzuki K, Koike T, Asakawa T, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical I A lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201)[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(4): 751-756.
- [7] Takahashi M, Shigematsu Y, Ohta M, et al. Tumor invasiveness as defined by the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification has prognostic significance for pathologic stage I A lung adenocarcinoma and can be predicted by radiologic parameters[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(1): 54-59.
- [8] Koike T, Koike T, Yamato Y, et al. Predictive risk factors for mediastinal lymph node metastasis in clinical stage I A non-small-cell lung cancer patients [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(8): 1246-1251.

- [9] Kwon W,Howard BA,Herndon JE,et al. FDG uptake on positron emission tomography correlates with survival and time to recurrence in patients with stage I non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*,2015,10(6):897-902.
- [10] Shiono S,Abiko M,Sato T. Positron emission tomography/computed tomography and lymphovascular invasion predict recurrence in stage I lung cancers [J]. *J Thorac Oncol*,2011,6(1):43-47.
- [11] Keenan RJ,Landreneau RJ,Maley RH,et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*,2004,78 (1):228-233.
- [12] Cao C,Chandrakumar D,Gupta S,et al. Could less be more?A systematic review and meta-analysis of sublobar resections versus lobectomy for non-small cell lung cancer according to patient selection [J]. *Lung Cancer*,2015,89 (2):121-132.
- [13] Sihoe AD, Van Schil P. Non-small cell lung cancer:when to offer sublobar resection [J]. *Lung Cancer*,2014,86(2):115-120.
- [14] Vansteenkiste J,Crino L,Dooms C,et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer;early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis,treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2014,25(8):1462-1474.
- [15] Ginsberg RJ,Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T₁ N₀ non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group [J]. *Ann Thorac Surg*,1995,60(3):615-622.
- [16] Wolf AS,Richards WG,Jaklitsch MT,et al. Lobectomy versus sublobar resection for small (2cm or less) non-small cell lung cancers[J]. *Ann Thorac Surg*,2011,92(5):1819-1825.
- [17] Blasberg JD,Pass HI,Donington JS. Sublobar resection;a movement from the Lung Cancer Study Group[J]. *J Thorac Oncol*,2010,5(10):1583-1593.
- [18] Nakamura K,Saji H,Nakajima R,et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L)[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2010,40 (3):271-274.
- [19] Howington JA,Blum MG,Chang AC,et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer:diagnosis and management of lung cancer,3rd ed:American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*,2013,143(5 Suppl):e278S-e313S.
- [20] Wu Y,Huang ZF,Wang SY,et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*,2002,36(1):1-6.
- [21] Darling GE,Allen MS,Decker PA,et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N₀ or N₁(less than hilar) non-small cell carcinoma;results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2011,141(3):662-670.
- [22] Hishida T,Miyaoka E,Yokoi K,et al. Lobe-specific nodal dissection for clinical stage I and II NSCLC;Japanese multi-institutional retrospective study using a propensity score analysis[J]. *J Thorac Oncol*,2016,11(9):1529-1537.
- [23] Hishida T,Saji H,Watanabe SI,et al. A randomized phase III trial of lobe-specific vs. systematic nodal dissection for clinical stage I ~ II non-small cell lung cancer(JCOG1413) [J]. *Jpn J Clin Oncol*,2018,48(2):190-194.
- [24] Wu YC,Lin CF,Hsu WH,et al. Long-term results of pathological stage I non-small cell lung cancer:validation of using the number of totally removed lymph nodes as a staging control [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*,2003,24 (6):994-1001.
- [25] Ludwig MS,Goodman M,Miller DL,et al. Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer[J]. *Chest*,2005,128(3):1545-1550.
- [26] Gulack BC,Yang CF,Speicher PJ,et al. The impact of tumor size on the association of the extent of lymph node resection and survival in clinical stage I non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*,2015,90(3):554-560.
- [27] Detterbeck FC,Boffa DJ,Kim AW,et al. The eighth edition lung cancer stage classification [J]. *Chest*,2017,151 (1):193-203.
- [28] Port JL,Kent MS,Korst RJ,et al. Tumor size predicts survival within stage I A non-small cell lung cancer [J]. *Chest*,2003,124(5):1828-1833.
- [29] UICC. The TNM classification of malignant tumours[M]. Geneva:International Union Against Cancer,1974.
- [30] Kudo Y,Saji H,Shimada Y,et al. Impact of visceral pleural invasion on the survival of patients with non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*,2012,78(2):153-160.
- [31] Tsuta K,Kawago M,Inoue E,et al. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations [J]. *Lung Cancer*,2013,81(3):371-376.
- [32] Hung JJ,Jeng WJ,Chou TY,et al. Prognostic value of the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society lung adenocarcinoma classification on death and recur-

- rence in completely resected stage I lung adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(6):1079–1086.
- [33] Ma K, Zhan C, Wang S, et al. Spread through air spaces (STAS): a new pathologic morphology in lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(2):e158–e162.
- [34] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. 4th ed. Geneva: International Agency for Research on Cancer, 2015:26–48.
- [35] Kuo SW, Chen JS, Huang PM, et al. Prognostic significance of histologic differentiation, carcinoembryonic antigen value, and lymphovascular invasion in stage I non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4):1200–1207.
- [36] Lin J, Beer DG. Molecular predictors of prognosis in lung cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2):669–676.
- [37] Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):823–832.
- [38] Lu Y, Lemon W, Liu PY, et al. A gene expression signature predicts survival of patients with stage I non-small cell lung cancer[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(12):e467.
- [39] Woodard GA, Wang SX, Kratz JR, et al. Adjuvant chemotherapy guided by molecular profiling and improved outcomes in early stage, non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(1):58–64.
- [40] Lawson MH, Rassl DM, Cummings NM, et al. Tissue banking of diagnostic lung cancer biopsies for extraction of high quality RNA[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(7):956–963.
- [41] Alamgeer M, Ganju V, Szczepny A, et al. The prognostic significance of aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1) and CD133 expression in early stage non-small cell lung cancer[J]. *Thorax*, 2013, 68(12):1095–1104.
- [42] Choi CM, Yang SC, Jo HJ, et al. Proteins involved in DNA damage response pathways and survival of stage I non-small-cell lung cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8):2088–2093.
- [43] Martinez-Terroba E, Behrens C, De Miguel FJ, et al. A novel protein-based prognostic signature improves risk stratification to guide clinical management in early-stage lung adenocarcinoma patients [J]. *J Pathol*, 2018, 245(4):421–432.
- [44] Coello MC, Luketich JD, Litle VR, et al. Prognostic significance of micrometastasis in non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2004, 5(4):214–225.
- [45] Wang J, Wang K, Xu J, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78070.
- [46] Crosbie PA, Shah R, Krysiak P, et al. Circulating tumor cells detected in the tumor-draining pulmonary vein are associated with disease recurrence after surgical resection of NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10):1793–1797.
- [47] Martin LW, D'cunha J, Wang X, et al. Detection of occult micrometastases in patients with clinical stage I non-small-cell lung cancer: a prospective analysis of mature results of CALGB 9761 (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1484–1491.
- [48] Dai C, Xie H, Kadeer X, et al. Relationship of lymph node micrometastasis and micropapillary component and their joint influence on prognosis of patients with stage I lung adenocarcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(9):1212–1220.
- [49] Rusch VW, Hawes D, Decker PA, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(32):4313–4319.
- [50] Ruffato A, Mattioli S, Pileri S, et al. Do bone marrow isolated tumor cells influence long-term survival of non-small cell lung cancer? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(3):463–468.
- [51] Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5):548–554.
- [52] Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution [J]. *Nature*, 2017, 545(7655):446–451.
- [53] Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12):1394–1403.
- [54] Cargnin S, Canonico PL, Genazzani AA, et al. Quantitative analysis of circulating cell-free DNA for correlation with lung cancer survival: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1):43–53.
- [55] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Science*, 2015, 348(6230):124–128.
- [56] Owada-Ozaki Y, Muto S, Takagi H, et al. Prognostic impact of tumor mutation burden in patients with completely resected non-small cell lung cancer: brief report[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(8):1217–1221.