

· 指南解读 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.01.002

解读 2015 年 WHO 肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤分类(肺)

方三高¹,许春伟²,肖华亮¹,李晟磊³,陈岗⁴

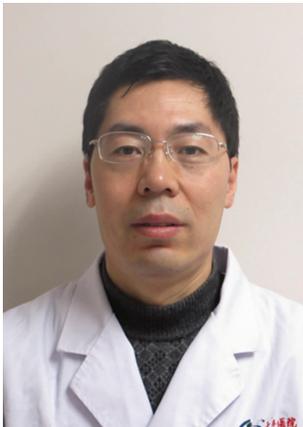
(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所病理科,重庆 400042;2. 中国人民解放军第三〇七医院病理科,北京 100071;3. 郑州大学第一附属医院病理科,郑州 450052;4. 上海中山医院病理科,上海 200032)

[关键词] 肺肿瘤;WHO;分类

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)01-0004-020



方三高

2015 年 3 月,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer,IARC)第 4 版《WHO 肺、胸膜、胸腺和心脏肿瘤分类》^[1](简称新版)正式出版,与 2004 年第 3 版^[2](简称旧版)相比,新版与时俱进,肺肿瘤分类并非形态学一家独大,而是博采众长,除了采纳 2011 年国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer,IASLC)、美国胸科学会(American Thoracic Society,ATS)和欧洲呼吸学会(European Respiratory Society,ERS)肺腺癌国际多学科分类(International Multidisciplinary Classification of Lung adenocarcinoma)^[3],还收录了该领域其他研究成果^[4-5],在出版层面开启了 WHO 精准医学(precision medicine,PM)^[6]及多学科团队合作(multidisciplinary team,MDT)^[7]的新时代,新版将腺癌排在首位,顶层设计(top-down design),分层管理(stratification management),体现了组织学类型、分子标志物与临床特征之间的新关联,诊断可重复性(reproducibility)与临床一致性(consistency)更强,更有利于临床实践、调查研究及科学试验。本文通过学习与解读,重点介绍新增内容。

1 肺肿瘤分类(classification)

基于发病率及重要性,新版在“上皮性肿瘤”项下恶性者以腺癌居首,替代旧版的鳞状细胞癌;而在“间叶性肿瘤”中良性者以肺错构瘤开头排序,详见表 1。新版采用 2011 年 IASLC/ATS/ERS 国际多学科分类,该分类根据“推荐等级评估、制订与评价(grades of recommendation,assessment,development,and evaluation,GRADE)”体系,由内科(肿瘤)医师、放射医师、胸外科医师、病理学家及分子生物学家共同参与,成立核心专家组,相当于 MDT,对关键问题提出推荐意见,通过证据强度与质量进行分级,使用统一的专业术语及诊断标准,采用全面组织学分型(comprehensive histologic subtyping,CHS),用半定量分析法评估所有大于或等于 5%的组织学亚型,而非旧版所称的大于或等于 10%,按照主要病理类型,将旧版笼统地归为腺癌混合亚型进一步划分为 5 个常见变异型(varians)^[1,3]。新版摒弃了国际多学科分类“为主”的列表式风格,而采用

WHO 惯用的平铺方式,分节叙述,以最多、最典型成分排头,直接诊断,如将国际多学科分类的“附壁为主型腺癌(lepoid predominant adenocarcinomas,LPA)”改称为“附壁型腺癌(lepoid adenocarcinomas)”,但在具体定义及叙述时,仍沿用 2011 年 IASLC/ATS/ERS 术语,称之为变异型(variant),未及时修正。事实上,作为具有独立 ICD-O 编码的病种或实体(entity),应称之为类型(type)。由于国际多学科分类亚型罗列,名称繁杂,可能对临床产生不便,有的临床医生甚至不乏嘲讽或调侃之辞,认为国际多学科分类是病理医生在显微镜下的“自娱自乐(enjoy himself)”,但详细的病理类型及其亚型恰好说明肿瘤形态的多样性及异质性。新版承上启下,开拓创新,在浸润性腺癌与侵袭前病变之间设立微浸润性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma,MIA)作为过渡,体现了分层管理。表 2 列举了 2011 年 IASLC/ATS/ERS 国际多学科分类及新旧版腺癌分类目录,以便查询与对照。

2 肺癌淋巴结分站(Stationing)

恶性肿瘤通常经淋巴或血行途径扩散,淋巴扩散引起受累的同侧和对侧肺门和(或)纵隔淋巴结肿大,而血源性转移最常发生在脑、肾上腺、肝、骨及肺,后者又叫肺内肺癌转移,不要误认为多发性癌。对肺而言,肿瘤沿胸膜表面转移是另一种扩散途径,预后较差,目前恶性胸腔积液被描述成 M1a 期,其他远处转移定义为 M1b。此外,肺腺癌日益公认的侵袭模式还包括气道源性(aerogenous),即经气体间隙扩散(spread through air-space,STAS)^[8],有人译为“沿肺泡间隔转移”,指肿瘤细胞突破边界,进入周围的肺实质间隙,由微乳头簇(micropapillary clusters)、实性巢(solid nests)和(或)单个细胞(single cells)组成,常见于微乳头状腺癌(micropapillary adenocarcinoma)或实体型腺癌,其独特的浸润模式,可导致肿瘤复发率增加,预后较差^[9]。

淋巴结累及具有重要预后及治疗意义,必须用最精准的方法来明确,为此,IASLC 提出了多学科淋巴结图谱,包括淋巴结站点(stations)到分区(zones)用于预后分析的区域,可利用影像学、代谢及介入技术进行解剖程度评估。CT 与 PET 在评估转移扩散局部范围中发挥了重要作用^[10]。微创内镜和微创手术如超声支气管镜引导下经支气管管吸活检(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration,EBUS-TBNA)^[11]、食管镜超声引导下针吸活检(esophageal endoscopic ultrasound needle aspiration,EUS-NA)及各种纵隔镜和经颈部纵隔淋巴结廓清术,是纵隔淋巴结 N 分期的重要手段,但要避免经穿刺针道将正常或炎性增生黏膜混入“淋巴结”活检组织,

作者简介:方三高(1969—),副主任医师、副教授,硕士,科技部专家库专家成员,华夏病理网“骨组织病理”栏目版主,中国病理学论坛“研究生栏目”及“英语栏目”版主,主要从事肿瘤病理的研究,擅长骨与关节疾病、消化系统肿瘤及女性生殖系统肿瘤病理。

造成误诊。

表 1 WHO 肺肿瘤分类^{ab}

病种	Entities	ICD-O 编码
上皮性肿瘤	epithelial tumours	
腺癌	adenocarcinoma	8140/3
附壁性腺癌▲	lepidic adenocarcinoma	8250/3*
腺泡状腺癌	acinar adenocarcinoma	8551/3*
乳头状腺癌	papillary adenocarcinoma	8560/3*
微乳头状腺癌▲	micropapillary adenocarcinoma	8565/3*
实体性腺癌	solid adenocarcinoma	8230/3*
浸润性黏液腺癌▲	invasive mucinous adenocarcinoma	8253/3*
浸润性黏液/非黏液混合性腺癌	mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma	8254/3*
胶样腺癌▲	colloid adenocarcinoma	8480/3
胎儿型腺癌	fetal adenocarcinoma	8333/3
肠型腺癌▲	enteric adenocarcinoma	8580/3*
微浸润性腺癌▲	minimally invasive adenocarcinoma	
非黏液型	non-mucinous type	8250/2*
黏液型	mucinous type	8257/3*
浸润前病变▲	preinvasive lesions	8250/0*
非典型腺瘤性增生	atypical adenomatous hyperplasia	
原位腺癌▲	adenocarcinoma in situ	8140/2*
非黏液型	non-mucinous type	8410/2*
黏液型	mucinous type	8253/2*
鳞状细胞癌	squamous cell carcinoma	8070/3
角化型	keratinizing squamous cell carcinoma	8071/3
非角化型	non-keratinizing squamous cell carcinoma	8072/3
基底样	basaloid squamous cell carcinoma	8083/3
侵袭前病变	preinvasive lesion	
原位鳞状细胞癌	squamous cell carcinoma in situ	8070/2
神经内分泌肿瘤▲	neuroendocrine tumours	
小细胞癌	small cell carcinoma	8041/3
复合性小细胞癌	combined small cell carcinoma	8045/3*
大细胞神经内分泌癌	large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
复合性大细胞神经内分泌癌	combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3*
类癌	carcinoid tumours	
典型类癌	typical carcinoid	8240/3
非典型类癌	atypical carcinoid	8249/3
侵袭前病变	preinvasive lesions	
弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增生	diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0*
大细胞癌	large cell carcinoma	8012/3
腺鳞癌	adenosquamous carcinoma	8560/3
多形性癌	pleomorphic carcinoma	8022/3
梭形细胞癌	spindle cell carcinoma	8032/3
巨细胞癌	giant cell carcinoma	8031/3

续表 1 WHO 肺肿瘤分类^{ab}

病种	Entities	ICD-O 编码
癌肉瘤	carcinosarcoma	8980/3
肺母细胞瘤	pulmonary blastoma	8972/3
其他未分类的癌▲	other and unclassified carcinomas	
淋巴上皮瘤样癌	lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT 癌▲	NUT carcinoma	8023/3*
唾液腺型肿瘤	salivary gland tumours	
黏液表皮样癌	mucoepidermoid carcinom	8430/3
腺样囊性癌	adenoid cystic carcinoma	8200/3
上皮肌上皮癌	epithelial-myoeplithelial carcinoma	8562/3
多形性腺瘤	pleomorphic adenoma	9040/0
乳头状瘤	papilloma	
鳞状上皮乳头状瘤	squamous cell papilloma	8052/0
外生性	exophytic	8052/0
内翻性	inverted	8053/0
腺样乳头状瘤	glandular papilloma	8260/0
混合性鳞状细胞和腺样乳头状瘤	mixed squamous cell and glandularpapilloma	8560/0
腺瘤	adenoma	8560/0
硬化性肺细胞瘤▲	sclerosing pneumocytoma	8832/0
肺泡性腺瘤	alveolar adenoma	8251/0
乳头状腺瘤	papillary adenoma	8260/0
黏液性囊腺瘤	mucinous cystadenoma	8470/0
黏液腺腺瘤	mucous gland adenoma	8480/0
间叶性肿瘤	mesenchymal tumours	
肺错构瘤▲	pulmonary hamartoma	8992/0
软骨瘤	chondroma	9220/0
血管周上皮样细胞肿瘤▲	PEComatous tumours	
淋巴管平滑肌瘤病	lymphangiioleiomyomatosis	9174/1
血管周上皮样细胞肿瘤, 良性▲	PEComa, benign	8714/0
透明细胞瘤	clear cell tumours	8005/1
血管周上皮样细胞肿瘤, 恶性▲	PEComa, malignant	8714/3
先天性支气管周肌纤维母细胞瘤	congenital peribronchialmyofibroblastic tumour	8827/1
弥漫性肺淋巴管瘤病	diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
炎症肌纤维母细胞瘤	inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
上皮样血管内皮瘤	epithelioid haemangioendothelioma	9133/3
胸膜肺母细胞瘤	pleuropulmonary blastoma	8973/3
滑膜肉瘤	synovial sarcoma	9040/3
肺动脉内膜肉瘤▲	pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
肺黏液样肉瘤伴 EWSR1-CREB1 基因易位▲	pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 translocation	8842/3*
肌上皮肿瘤▲	myoepithelialtumours	
肌上皮瘤▲	myoepithelioma	8982/0
肌上皮癌▲	myoepithelial carcinoma	8982/3
淋巴组织细胞肿瘤	lymphohistiocytic tumours	
黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)▲	extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue(MALT lymphoma)	9699/3

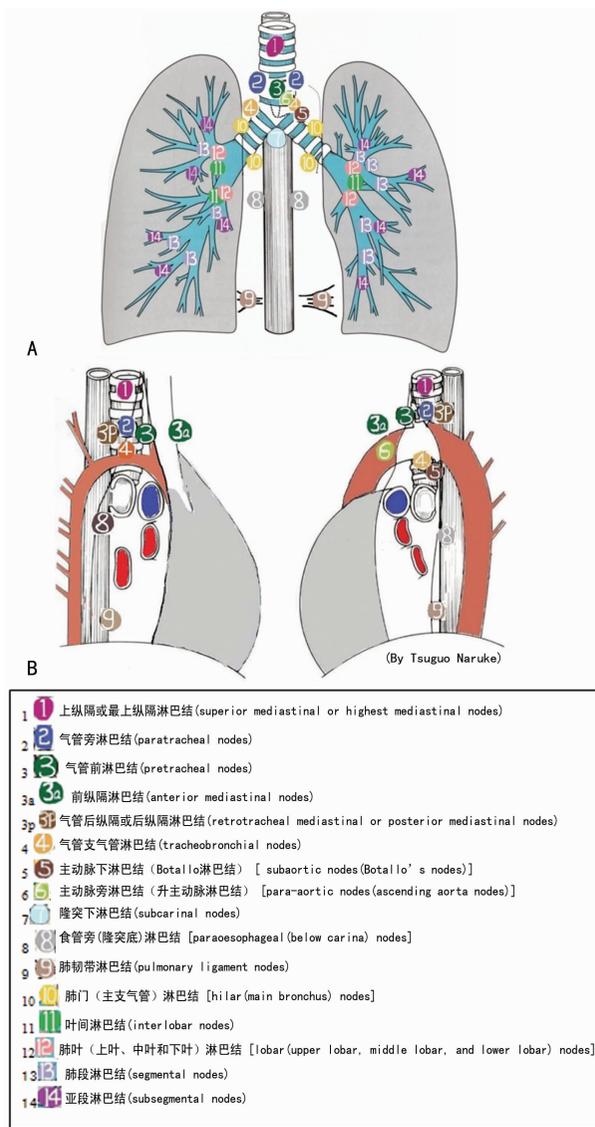
续表 1 WHO 肺肿瘤分类^{ab}

病种	Entities	ICD-O 编码
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
淋巴瘤样肉芽肿病	lymphomatoid granulomatosis	9766/1
血管内大 B 细胞淋巴瘤▲	intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
肺朗格罕细胞组织细胞增生症	pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim-Chester 病▲	erdheim-Chester disease	9750/1
异位性肿瘤▲	ectopic tumours	
生殖细胞肿瘤	germ cell tumours	
畸胎瘤,成熟性	teratoma,mature	9080/0
畸胎瘤,未成熟性	teratoma,immature	9080/1
肺内胸腺瘤	intrapulmonary thymoma	8580/3
黑色素瘤	melanoma	8720/3
脑膜瘤,非特殊类型▲	meningiomas,NOS	9530/0
转移性肿瘤	metastatic tumours	

^a:形态学代码来自肿瘤学国际疾病分类(ICD-O)编码。生物学行为编码:0 代表良性,1 代表不确定、交界性或生物学行为未定,2 代表原位癌/上皮内瘤变Ⅲ级,3 代表恶性。^b:鉴于对一些疾病认识的变化,对先前的 WHO 肿瘤组织学分类进行了一些修订。*:新增 ICD-O 编码,由 IARC/WHO 委员会批准。▲:译者所加,为新增病种。

表 2 肺腺癌 2011 年 IASLC/ATS/ERS 分类与 WHO 新旧版分类对照

2004 年 WHO 分类	2011 年 IASLC/ATS/ERS 分类	2015 年 WHO 分类
腺癌	浸润性腺癌	浸润性腺癌
腺癌,混合亚型	贴壁为主型(以前的非黏液性细支气管肺泡癌,浸润灶大于 5 mm)	附壁性腺癌
腺泡状腺癌	腺泡为主型	腺泡状腺癌
乳头状腺癌	乳头为主型	乳头状腺癌
	实性为主型伴黏液产生	微乳头状腺癌
	不典型腺瘤样增生	实体性腺癌
细支气管肺泡癌	原位腺癌(≤3 cm,以前的细支气管肺泡癌)	浸润前病变
非黏液性	非黏液性	非典型腺瘤性增生
黏液性	黏液性	原位腺癌(AIS)
非黏液与黏液混合型或不定型	黏液/非黏液混合性	非黏液性
伴有黏液的实性腺癌		黏液性
	微浸润性腺癌(≤3 cm 贴壁为主型肿瘤,浸润灶小于或等于 5 mm)	微浸润性腺癌(MIA)
	非黏液性	非黏液性
	黏液性	黏液性
	黏液/非黏液混合性	
	浸润性腺癌变异型	浸润性腺癌变异型
	浸润性黏液腺癌(以前的黏液性细支气管肺泡癌)	浸润性黏液腺癌
	胶样型	浸润性黏液/非黏液混合性腺癌
胎儿型腺癌	胎儿型腺癌(低级别和高级别)	胶样腺癌
黏液(胶样)腺癌	肠型	胎儿型腺癌
黏液性囊腺癌		肠型腺癌
印戒细胞腺癌		



A: Naruke 图谱 (正位); B: Naruke 图谱 (右侧位); C: Naruke 图谱 (左侧位)。仿 Tsuguo Naruke^[12], 引自日本肺癌协会。

图 1 Naruke 图谱

淋巴结分站是淋巴结廓清术的解剖基础。早在 1967 年,

日本医生 Tsuguo Naruke (1934—2006 年) 就绘制了世界上首张肺癌区域淋巴结图谱, 随后被日本肺癌协会 (the Japan Lung Cancer Society) 接受, 命名为 Naruke 图谱 (Naruke map)^[12] 并大力提倡, 至今仍在使用, 见图 1。1996 年, 美国胸科协会 (American Thoracic Society, ATS) 描述的另一种淋巴结分布图: ATS 图谱 (ATS map), 经 Mountain 和 Dresler 两位医生^[13] 与 Naruke 图谱进行整合, 绘制成“所谓的 ATS 修正图谱 (so-called Mountain-Dresler modification of the ATS map)”, 简称 MD-ATS 图谱 (图 2A、B), 被美国癌症联合会 (AJCC) 和国际抗癌协会 (UICC) 采纳。MD-ATS 图谱与 Naruke 图谱最大的差别在于, 前者第 7 组 (隆突下淋巴结) 对应后者的第 7 组和 10 组, 导致部分按 MD-ATS 图谱分期为 III A 期, N2, 可能按 Naruke 图谱分期为 II 期, N1, 以至于 1998 年 IASLC 启动的肺癌新分期修订计划, 在创建国际肺癌数据库过程中, 二者矛盾集中显现。为消除分歧, 受 IASLC 分期委员会委托, 以 Rusch 和 Asamura 为首的专家组以预后分析为目的, 将区域淋巴结 (zones) 包括各站点 (stations) 进行重新整合, 制订了新的国际淋巴结图谱, 最终于 2009 年完成, 即 IASLC 图谱 (IASLC map/nodal charts)^[14] (图 3), 新图谱为每一组淋巴结规定了精确的解剖学定义, 被新版采纳, 见表 3。将 14 站淋巴结分为 7 大区域, 各站淋巴结均有明确的上、下界, 避免了各组淋巴结位置的重叠, 对容易混淆的第 4 站和第 10 站淋巴结, 不再以胸膜反折作为分界线, 而是分别以奇静脉下缘 (右侧) 和肺动脉上缘 (左侧) 为界。锁骨上淋巴结和胸骨切迹淋巴结归入第 1 站淋巴结。对第 7 站隆突下淋巴结, 新图谱摒弃了 Naruke 的定义, 而延续 MD-ATS 的定义, 为 2009 年第 7 版 AJCC 和 UICC 分期的修订提供了依据。准确定义各组淋巴结是肺癌 N 分期和治疗的基础, 为方便分组, 特别是未经外科切除的病例, 相邻的淋巴结被划分为“淋巴结区 (nodal zones)”, 虽不适用于现在的标准命名, 但可为评估增大或融合的跨组淋巴结转移提供便利。尽管 Naruke 图谱已成过去, 但简单而实用, MD-ATS 图谱也在北美部分地区继续使用, 而在我国, 两种图谱均有使用, 所谓温故而知新, 转载于此, 以便集中对照与查询, 但所引图片务必注明出处, 以便保护其版权。图片略有修饰, 若有不当之处, 敬请原作者及各位读者批评指正。

表 3 国际肺癌研究会 (IASLC) 提议的正常淋巴结分区及每个区域淋巴结分组图谱中的解剖定义^[14]

淋巴结分区名称及序列	解剖规定
锁骨上区 (Supraclavicular zone)	
1. 下颈部、锁骨上、胸骨切迹淋巴结 (low cervical, supraclavicular, sternal notch nodes)	<ul style="list-style-type: none"> • 上界: 环状软骨下缘 • 下界: 双侧锁骨中线胸骨柄上缘 • 边缘: 气管中线为 1R 和 1L 的分界 1R 被设定为右侧淋巴结、1L 为左侧淋巴结
上区 (Upper zone)	
2. 上气管旁淋巴结 (upper paratracheal nodes)	2R <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 右侧肺与胸膜间隙顶点, 锁骨中线胸骨柄上缘 • 下界: 气管与无名静脉尾端的交汇点 2L <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 左侧肺与胸膜间隙顶点, 锁骨中线胸骨柄上缘

续表 3 国际肺癌研究会 (IASLC) 提议的正常淋巴结分区及每个区域淋巴结分组图谱中的解剖定义^[14]

淋巴结分区名称及序列	解剖规定
	<ul style="list-style-type: none"> • 下界: 主动脉弓上缘 2R 淋巴结与 4R 一样, 包括延伸至气管左边界的淋巴结
3. 血管前和气管后淋巴结 (prevascular and retrotracheal nodes)	3a: 血管前淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 胸部顶点 • 下界: 隆突水平 • 前缘: 胸骨后缘 • 后缘: 右侧为上腔静脉右前缘, 左侧是为左颈总动脉前缘 3p: 气管后淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 胸部顶点 • 下界: 隆突
4. 下气管旁淋巴结 (lower paratracheal nodes)	4R-包括右侧气管旁淋巴结与延伸至气管左边界的气管前淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 无名静脉与气管尾端交汇点 • 下界: 奇静脉下缘 4L-包括左至气管左侧, 到动脉韧带内侧的淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 主动脉弓上缘 • 下界: 左主肺动脉上缘
5. 主动脉下淋巴结 (主肺动脉窗) [subaortic nodes (aorto-pulmonary window)]	主动脉下淋巴结横至动脉韧带的淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 主动脉弓下缘 • 下界: 左主肺动脉上缘
6. 主动脉旁淋巴结 (升主动脉或横隔膜) [para-aortic nodes (ascending aorta or phrenic)]	升主动脉和主动脉弓前外侧的淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 主动脉弓上缘切线 • 下界: 主动脉弓下缘
隆突下区 (Subcarinal zone)	
7. 隆突下淋巴结 (subcarinal nodes)	<ul style="list-style-type: none"> • 上界: 气管隆突 • 下界: 左肺下叶支气管的上缘及右肺中间段支气管的下缘
下区 (Lower zone)	
8. 食管旁 (隆突之下) 淋巴结 [paraesophageal (below carina) nodes]	邻近食管壁至左右锁骨中线的淋巴结, 不含隆突淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 左肺下叶支气管的上缘及右肺中间段支气管的下缘 • 下界: 膈肌
9. 肺韧带淋巴结 (pulmonary ligament nodes)	邻近肺韧带的淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 左肺下叶支气管的上缘及右肺中间段支气管的下缘 • 下界: 膈肌
肺门/叶间区 (Hilar/interlobar zone)	
10. 肺门淋巴结 (hilar nodes)	紧邻主支气管和肺门血管, 包括肺静脉与主肺动脉近端部分的淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 上界: 右侧的奇静脉下缘, 左侧的肺动脉上缘 • 下界: 双侧叶间区
11. 叶间淋巴结 (interlobar nodes)	肺叶支气管起始部之间的淋巴结 <ul style="list-style-type: none"> • 11s^a: 右肺上叶支气管及中间段支气管之间 • 11i^a: 右侧中下支气管之间
外周区 (Peripheral zone)	
12. 肺叶淋巴结 (lobar nodes)	毗邻肺叶支气管的淋巴结
13. 肺段淋巴结 (segmental nodes)	毗邻段间支气管的淋巴结
14. 亚段淋巴结 (subsegmental nodes)	毗邻亚段支气管的淋巴结

^a: 淋巴结亚组分类 (subcategories of station) 可供选择。临床上一般称为淋巴结“分组, grouping”为了避免与下文的 TNM 分组混淆, 此处仍然应用原文词汇“站, stations”。

表 4 肺癌 TNM 分类

TNM 分类	
T-原发肿瘤	
TX	原发肿瘤大小无法评估,或痰脱落细胞、支气管冲洗液中找到癌细胞,但影像学检查和支气管镜检未发现原发肿瘤。
T0	无原发肿瘤证据。
Tis	原位癌。
T1	肿瘤最大径小于或等于 3 cm,周围包绕肺组织及脏层胸膜,支气管镜见肿瘤侵及叶支气管,但未侵及主支气管 ^b 。根据肿瘤大小 ^a ,T1 又分为如下几类。
T1a(mi)	微小浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma) ^b 。
T1b	肿瘤最大径大于 1 cm,但小于或等于 2 cm。
T1c	原发肿瘤大于 2 cm,但小于或等于 3 cm。
T2	肿瘤最大径大于 3 cm,但小于或等于 5 cm,或符合以下任意一项 ^c :肿瘤最大径小于或等于 4 cm,或者大小无法确定,有这些特征者归类为 T2a;但若肿瘤最大径大于 4 cm,但小于或等于 5 cm,则定义为 T2b。侵犯主支气管(少见的浅表播散除外,任何大小的肿瘤,只要限于支气管壁,即使扩散至主支气管,也定义为 T1a),但未直接侵犯隆突;侵及脏层胸膜;有肺不张或者阻塞性肺炎,可累及达肺门,累及部分或者甚至全肺。根据肿瘤大小,T2 又分为如下几类。
T2a	原发肿瘤大于 3 cm,小于或等于 4 cm;
T2b	原发肿瘤大于 4 cm,小于或等于 5 cm。
T3	肿瘤最大径大于 5 cm,但小于或等于 7 cm,或直接侵犯以下任何一个结构:胸壁(包括壁层胸膜和肺上沟瘤)、膈神经、心包;同一肺叶出现与原发灶分开的单个或者多个肿瘤结节。
T4	肿瘤最大径大于 7 cm,无论大小,侵及以下任何一个结构,包括:纵隔、心脏、大血管、隆突、喉返神经、主气管、食管、椎体、膈肌;同侧非(主要)原发灶所在肺叶内出现之与原发灶分开的单个或者多个肿瘤。
N-区域淋巴结	
NX	区域淋巴结不能被评估。
N0	无区域淋巴结转移。
N1	转移至同侧支气管周围淋巴结和(或)同侧肺门淋巴结和肺内淋巴结,包括原发肿瘤直接累及同侧第 10~14 站淋巴结。

续表 4 肺癌 TNM 分类

TNM 分类	
N2	转移到同侧纵隔和(或)隆突下淋巴结,即累及同侧纵隔第 2~9 站淋巴结。
N3	转移到对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结
M-远处肿瘤	
M0	无远处转移。又分为如下几类。
M1	无远处转移。
M1a	对侧肺叶出现肿瘤结节、胸膜结节、恶性胸腔积液或恶性心包积液 ^d 。
M1b	胸外寡转移灶,分期为ⅣA,包括单个远处非区域性淋巴结累及 ^e 。
M1c	单个器官或者多个器官的多发胸外转移灶

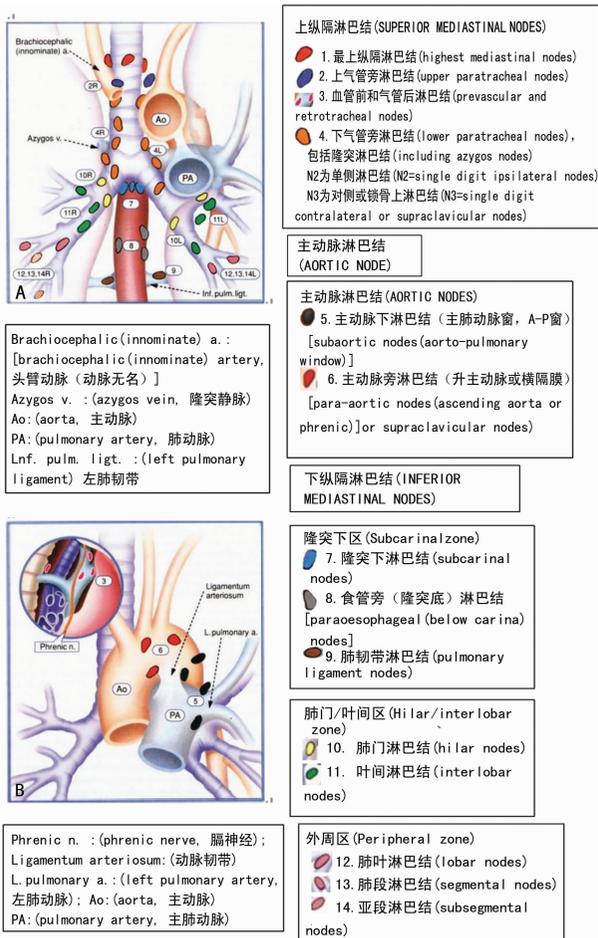
^a:任何大小不常见的浅表肿瘤,只要局限于支气管壁,即使累积主支气管,也定义为 T1a;^b:单发腺癌,小于或等于 3.0 cm,附壁性生长为主,且浸润性成分在任何点都小于或等于 0.5 cm;^c:T2 期肿瘤,如果小于或等于 4.0 cm 或大小不能确定,归入 T1a;如果大于 4.0 cm,小于或等于 5.0 cm,则为 T2b。^d:大部分肺癌患者的胸腔积液或心包积液是由肿瘤所引起的,但如果多次细胞学检查未能找到癌细胞,积液又是非血性和非渗出的,临床判断该积液与肿瘤无关,这种类型的胸腔积液不影响分期,患者应归类为 M0;^e:包括累及单个远处淋巴结(非区域淋巴结)。

表 5 肺癌 TNM 分期组别(续表 4)

分期组别			
隐性癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
I A 期	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
I B 期	T2a	N0	M0
II A 期	T1a	N1	M0
	T2a	N0	M0
II A 期	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
II B 期	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
III A 期	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III A 期	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	T4	N2	M0

续表 5 肺癌 TNM 分期组别(续表 4)

分期组别	任何 T	N3	M0
IV 期	任何 T	任何 N	M1a
	任何 T	任何 N	M1b



A:前面(腹前面);B:后面(背侧面)。引自 Mountain 和 Dresler, 由美国胸科协会(ATS)推荐^[13]。

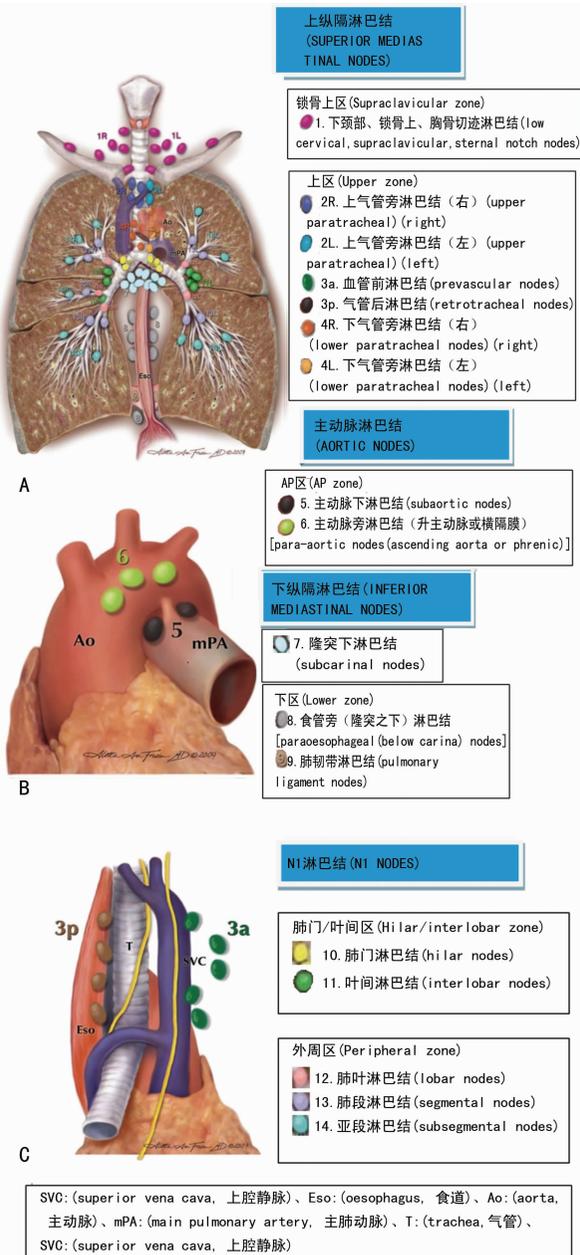
图 2 MD-ATS 图谱

3 TNM 分期(TNM Staging)

TNM 分期是恶性肿瘤患者首要的预后因素。目前肺癌 TNM 分期为第 7 版^[15],涉及包括中国在内 20 个国家 45 个数据库中的 81 015 例肺癌患者,其资料由 IASLC 完成数据回顾、验证及统计学分析,向 UICC 和 AJCC 提出修改意见并被采纳,由 WHO 新版收录。TNM 分期独立地基于疾病解剖学程度,而非其他诸如临床症状或肿瘤分子生物学特征,成为全球肺癌治疗的金标准。尽管如此,本着开放而发展的理念,UICC 计划将于 2017 年 1 月推出第 8 版肺癌 TNM 分期^[16-18],分期建议已于 2016 年 JTO 第 1 期刊出(表 4、5)^[19]。第 8 版收集了 1999-2010 年国际上 16 个国家,35 个数据库中 94 708 例初选肺癌患者,77 156 例最终纳入研究,其中约 2/3 为腺癌患者,体现了近年来肺癌流行病学变化趋势。亚洲地区(日本、韩国、中国)贡献最大,占全部数据的 79%。第 8 版进一步精准化,将 1 cm,而不是第 7 版的 2 cm 作为 T 分期分界值(cut-off value)^[16],以此强调肿瘤大小与 T 分期的关系,肿瘤直径越大,T 分期越高,患者预后越差(表 6)。建议将 T1 分为 T1a

(≤2 cm)和 T1b(>2~≤3 cm);将 T2 分为 T2a(>3~≤5 cm)和 T2b(>5~≤7 cm);将大于 7 cm 者定义为 T3。建议将原发肿瘤所在肺叶内发现结节定义为 T3,而同侧非原发肺叶内出现结节定义为 T4,缘于研究发现原发肿瘤所在肺叶内出现卫星结节预后与其他 T3 相同,非原发肿瘤所在肺叶内出现转移灶预后与其他 T4 相同,好于 M1。可以预见,第 8 版肺癌 TNM 分类中原位鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma in situ, SQCCIS)将被纳入,与原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)一样,归于 Tis 并分别标示。MIA 将被归为 T1mi,此处 mi 与另一个被编码为后缀的(mi)不同,后者使用圆括号,指的是直径小于或等于 0.2 mm 的淋巴结微转移(micrometastasis)^[20],微转移与最大径大于 2.0 mm 的淋巴结宏转移(macrometastasis, ma)或肉眼可见转移相对应,而(mi)特指孤立性肿瘤细胞(isolated tumour cells, ITCs),又称为细胞簇(cellular clusters),为形态学技术(HE 和免疫组织化学)或非形态学技术(流式细胞仪和 DNA 分析)证实存在于淋巴结或骨髓中最大径小于或等于 0.2 mm 的微转移,在肿瘤发生远处转移以前,这些成功离开原发灶又躲过前哨淋巴结免疫识别的肿瘤细胞,出现于骨髓中被称作播散肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTCs),在血液中的则被称为循环肿瘤细胞(circulating tumour cells, CTCs)^[21],二者可相互流通,为了防止被肿瘤相关巨噬细胞(tumour associated macrophages, TAMs)或脾窦/淋巴窦的滤泡树突状细胞(follicular dendritic cells, FDCs)清除,肿瘤细胞自始至终均非单打独斗,而是抱团形成球形或饼状,在湍急或缓慢的血液中集结流窜,呈现“集团性侵袭(collective invasions, CVs)”^[22-23],形成“堰塞湖(barrier lake)”,产生溃坝(dam burst)效应,或留或走,若机体抗癌能力不足或治疗不及时,最终形成宏转移。DTCs 与 CTCs 是否为同一克隆目前尚不清楚,需进一步研究,但有的通过“达尔文选择(Darwinian selection)”融入新环境,形成小生境(niche),形态发生改变,癌细胞呈现多形性及异质性,不仅原发灶与转移灶存在显著组织学差异,而且可去分化(dedifferentiation)或转分化(trans-differentiation),更具侵袭性。所谓“狡兔三窟”,其动态变化,不仅成为肿瘤复发及转移的源泉,而且也是癌症作为全身性疾病的佐证。新版规定仅包含 ITCs 的淋巴结不计入总的阳性淋巴结数,不改变 N 分期,尽管没有资格成为 N1、N2、N3 或 M1b,但 ITCs 具有固有的识别符号,表 7 分别列举了各自独特的编码及定义。DTCs 与 CTCs 被定义为 cM0(i+),仍然归类为 M0,但影像学发现远处转移或组织学证实转移灶大于 0.2 mm,则归入 M1。请注意:新版仅将直径小于或等于 0.2 mm 的转移灶定义为微转移,并没有提及 0.2~2.0 mm 转移瘤的问题,也就是说没有明确界定或更改 ITC 和微转移的诊断分界值,提示任何有志之士,不妨做进一步相关研究。M 分期中,第 8 版细分为 M1a(胸腔内)、M1b(胸腔外单发转移)及 M1c(单或多个器官多处转移),其中 M1b 与寡转移(oligometastasis)^[24]的概念相呼应。寡转移性病(oligometastatic disease)对应于系统性病(systemic disease)^[25]。寡转移指的是患者发生有限的部位和数量的转移^[24-31],最常发生于肺、脑、肾上腺、肝及骨。一般认为转移灶小于或等于 5 个^[24-27,29-31],一说小于或等于 3 个^[28]。也有根据肿瘤位置、体积、进展速度、组织学特征和遗传学特点综合评估,还有研究者基于转移的时间和进展对患者进行分类,把诊断最初即存在的转移称为从头寡转移(de novo oligometastases)^[26],而系统治疗后仍存在的残留转移灶,称为诱导寡转移/寡复发(induced oligome-

tastases/oligo-recurrence)^[26]。寡转移预后较广泛转移者好,行转移灶手术切除或立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT),约 1/4 患者在清除所有转移灶后获益,有的能长期生存^[26-27,30-31]。



A: 前面 (腹前面); B: A-P 区 (主-肺动脉区); C: 左侧面。引自 Mountain 和 Dresler, 由美国胸科协会 (ATS) 推荐^[13]。

图 3 IASLC 图谱

表 6 第 7 版与第 8 版 T 分期对照^[16,19]

第 7 版	新界限 (new cutpoint)	第 8 版
T1a: ≤2 cm	1 cm	T1a: ≤1 cm
T1b: >2 ~ ≤3 cm		T1b: >1 ~ ≤2 cm
T2a: >3 ~ ≤5 cm	4 cm	T1c: >2 ~ ≤3 cm
T2b: >5 ~ ≤7 cm		T2a: >3 ~ ≤4 cm
T3: >7 cm		T3: >5 ~ ≤7 cm
		T4: >7 cm

表 7 淋巴结孤立性细胞团编码代表意义 (isolated tumour cells, ITCs)^[32]

编码 (Code)	累及淋巴结的 ITCs 类型及其识别方法
pN0	无淋巴结转移, 组织学检查无 ITCs
pN0(i-)	组织学检查无区域性淋巴结转移, 形态学未见 ITCs 细胞
pN0(i+)	组织学检查无区域性淋巴结转移, 形态学查见 ITCs 细胞
pN0(mol-)	组织学检查无区域性淋巴结转移, 非形态学方法未见 ITCs 细胞
pN0(mol+)	组织学检查无区域性淋巴结转移, 非形态学方法查见 ITCs 细胞
pN0(i-)(sn)	组织学检查无前哨淋巴结转移, 形态学未见 ITCs 细胞
pN0(i+)(sn)	组织学检查无前哨淋巴结转移, 形态学查见 ITCs 细胞
pN0(mol-)(sn)	组织学检查无前哨淋巴结转移, 非形态学方法未见 ITCs 细胞
pN0(mol+)(sn)	组织学检查无前哨淋巴结转移, 非形态学方法查见 ITCs 细胞

相同编码同样适用于远处转移, 届时, PN 将被替换成 M, 即 M0(i+)。

4 肺癌组织学分级 (histological grade)

新版采用形态结构、细胞核二选一, 或将它们组合起来的方法将肺腺癌分级。附壁型腺癌为高分化, 腺泡状腺癌与乳头状腺癌为中分化, 而微乳头状腺癌及实体性腺癌则属于低分化。研究表明, 腺泡型腺癌的筛状模式 (cribriform pattern) 被认为类似实体型腺癌, 预后不佳^[33]。

5 活检小标本及细胞学 (small biopsy/cytology) 的诊断分步 (step by step)

新版首次为小活检及细胞学标本制订诊断标准, 在第 21 页精心制作了诊断流程图 (algorithm) 并分步介绍。自 2011 年 IASLC/ATS/ERS 分类问世之初, 国内周晓军等^[34]、钟文昭等^[35]早有解读或翻译, 在此不赘述。事实上病理诊断是个连续过程, 基于传统 HE 并借助于免疫组织化学及黏蛋白等特殊染色, 流程可简可繁, 根据具体情况进一步优化, 为此, 新版引用并总结了许多诸如“最佳临床实践的病理学考虑因素”之类的标准或经验之谈, 如选用胞核和胞质分别阳性的“鸡尾酒 (cocktails)”抗体, 将 TTF-1/CK5/6、p40/naspin-A 或 p63/CK7 等搭配, 可减少用于鉴别诊断的抗体。新版推荐能 HE 诊断的就不必使用免疫组织化学, 若镜下腺样或鳞状分化清晰可见, 则此肿瘤分别诊断为腺癌或鳞状细胞癌; 若存在一定程度的不确定性, 应描述为低分化非小细胞癌, 倾向腺癌或鳞状细胞癌, 并做注释, 此诊断仅凭光镜做出; 如果常规病理和免疫组织化学对腺癌和鳞状细胞癌的诊断都不支持, 可以酌情使用“非小细胞肺癌, 非特殊类型 (non small cell lung carcinoma, not otherwise specified, NSCLC-NOS)”这一术语, 但不可滥用, 估计所占比例不足活检小标本的 5%, 更不得使用非鳞状细胞癌 (nonSQC) 的病理诊断。由于多达 1/3 的腺癌可以表达 p63, 如果腺癌 TTF-1 阳性, 即使同时表达任一鳞状细胞癌标记 (如 p63), 该肿瘤仍然要归类为“NSCLC, 倾向于腺癌”, 实际上那些表达 p63 和 TTF-1 形态学缺乏鳞状细胞癌特征的肿瘤可能都是腺癌, 但如果 p63 和 TTF-1 表达于不同的肿瘤细胞且各

表 8 新 IASLC/ATS/ERS 活检小标本/细胞学分类诊断术语与 2015 年 WHO 分类对照^[38]

活检小标本/细胞学 IASLC/ATS/ERS 分类	2015 年 WHO 分类
小细胞癌 (small cell carcinoma, SCC)	小细胞癌 (SCC)
具有神经内分泌 (neuroendocrine, NE) 形态及标记物的非小细胞癌 (non-small cell carcinoma, NSCC), 可能为大细胞神经内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC) ^a	大细胞神经内分泌癌 (LCNEC)
呈现腺癌、鳞状细胞癌两种形态, 诊断为“非小细胞癌, 非特殊类型 (NSCC, NOS)” ^b 。	腺鳞癌 (如果二者成分大于或等于 10%)
既无腺癌, 也无鳞状细胞癌形态, 但免疫组织化学呈现二者成分, 诊断为 NSCC, NOS (详述免疫组织化学染色的结果和解释) ^c 。	腺癌、癌或大细胞癌伴组织化学染色特征不明确
非小细胞癌 (NSCC) 伴梭形细胞和 (或) 巨细胞癌, 并提及是否出现腺癌或鳞状细胞癌	多形性和 (或) 梭形细胞、巨细胞癌

^a: 一种疑似 LCNEC 的非小细胞癌, 但常规染色不能证实存在神经内分泌分化; ^b: 出现腺癌、鳞状细胞癌两种成分, 可代表腺鳞癌; ^c: 可代表腺鳞癌。

自比例均大于 10%, 则支持腺鳞癌的诊断。

表 8 列举了新版与 2011 年 IASLC/ATS/ERS 活检小标本/细胞学分类诊断术语的异同点。取材不易, 务必珍惜, 但活检小标本/细胞学毕竟局限, 只是冰山一角, 病理要有所为, 有所不为, 如 AIS/MIA 及大细胞癌的诊断必须基于完全切除的手术标本而非穿刺活检小标本, 不可缺位, 更不可错位或越位。细胞学检查, 也称液体活检^[36], 有条件的可制成细胞蜡块并辅以免疫组织化学或 DNA 检查, 提高癌细胞检出率^[37]。

我国幅员辽阔, 各地医疗水平不均, 有的县级医院尚未开展免疫组织化学等辅助检测手段, 应用新分类可能会遇到一些困难, 所幸新版专门提及医疗资源不足环境中的分类, 认为肺腺癌的诊断及亚型分类可仅凭光镜评估而做出, 对于实体性腺癌, 应仔细寻找线索, 如在两个高倍视野的任意一个中至少有 5 个肿瘤细胞中出现细胞内黏液, 也可以确诊。若 NSCLC 显示神经内分泌的形态学特征, 可先行诊断为“大细胞癌, 具有神经内分泌形态特点, 可能为大细胞神经内分泌癌, 需要做免疫组织化学进一步证实”。病理应有所担当, 而非顾左右而言他或模棱两可, 以便临床及时治疗。

6 肺癌分子假说 (molecular hypothesis of lung cancer)

胚胎在原始肺芽形成后, 形态上重复分叉, 最终形成中央气道 (支气管) 和终末呼吸单位 (terminal respiratory unit, TRU)。TRU 由终末细支气管、肺泡管、肺泡组成, 包含 Clara 细胞和 II 型肺上皮细胞, 二者及其发生的肿瘤均可表达 TTF-1^[39], 而中央气道存在基底细胞和黏液细胞, 二者发生的肿瘤不表达 TTF-1。正是基于表达谱的分层聚类分析将肺腺癌分为 TRU 相关和非 TRU 型腺癌, 这就是肺癌发病“两室模型 (two-compartment model)”分子假说 (图 4)^[40-41]。解剖学上, 肺上皮细胞位于与其特定功能相关的两个隔室, 中央气道系统主要用于空气传导, 而外周终末呼吸单位进行气体交换。每一隔室均已确定存在不同的干细胞小生境。不同的隔室相应触发不同类型的肺癌。吸烟可引起中央气道及外周气道致癌, 尽管对前者的影响更大。与此相反, 非吸烟患者的肺癌似乎由特异性针对外周终末呼吸单位的不明原因所导致, EGFR 激活非吸烟患者有关, 而 KRAS 活化在吸烟者中更加频繁。同样存在其他引发突变的因素, 该模型仅揭示了主要的途径, 其他未知的小通路也可能存在。图 5 为常见肺癌组织学亚型的肿瘤细胞起源示意图, 引自最近一期《新英格兰医学杂志》^[42]。

7 分子分型 (molecular classification)

近年来, 肺腺癌分子分型已经初露头角, 如关键原癌“驱动基因”事件, 包括 KRAS 和 EGFR 的互相排斥性激活突变。肺癌的分子靶向治疗要求更精确的组织学分类, 如腺癌对多靶

点抗叶酸药物培美曲赛 (pemetrexed) 和抗血管内皮生成药物贝伐珠单抗 (bevacizumab) 治疗有效, 而鳞状细胞癌对培美曲赛治疗效果不如腺癌, 用贝伐珠单抗治疗可引起威胁生命的大出血。虽然纳武单抗 (nivolumab) 作为 PD-1 抑制剂仅在晚期鳞状细胞癌中获批, 但其疗效尚待进一步验证。尽管如此, 第 8 版 TNM 分类并没有像一些药商期待的那样, 进行所谓的驱动基因分类 (driver gene classification), 因为大部分癌症至少包含一种似是而非、对治疗具有指导意义的基因改变, 缘于“实际意义的癌基因就像长有长尾, 真身难见 (a long tail of actionable cancer gene)”^[43], 疗效令人难以捉摸, 表明传统临床试验设计方法很可能没有可行性, 分子分型尚需时日 (there is still a long way to go)。但 2016 年第 4 版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类修订版》^[44] 的发行, 预示着肿瘤分子分型已经提上议事日程, 估计 WHO 不会再等大约 10 年, 而很可能在不久的将来, 新版同样新增分子分型内容, 出版 4+, 即修订版。

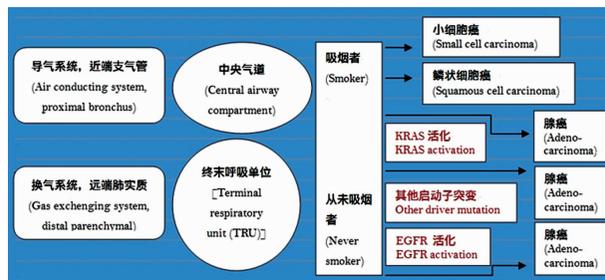


图 4 肺癌发病“两室模型 (two-compartment model)”分子假说示意图

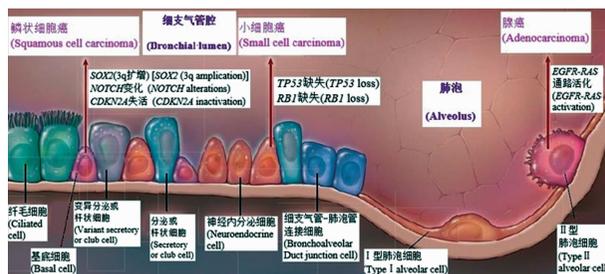


图 5 常见肺癌组织学亚型的肿瘤细胞起源示意图

表 9 列举了肺癌的主要基因变化, 从中可以看出: 女性, 无吸烟患者及伴黏液产生的实体型腺癌, 常伴 ALK 融合基因突变^[45]。对附壁型腺癌、乳头型腺癌及微乳头型腺癌, 若 TTF1 阳性, 可能存在 EGFR 基因突变^[42]; 在 TTF1 阴性的浸润型黏液腺癌和胶样腺癌中, 可能存在 KRAS 基因突变; ALK、EGFR 及 KRAS 均无突变者, 又称为三阴性病例 (triple negative ca-

ses), 可出现 RET^[46]、ROS1 突变^[47-48], 后者主要发生在非吸烟人群, 无人种差异, 发病年龄较轻, 患者以腺癌为主, 晚期克唑替尼治疗有效且较安全。

表 9 肺癌的主要基因变化

基因改变	小细胞癌(%)	腺癌(%)	鳞状细胞癌(%)
基因突变			
BRAF	0	<5	0
EGFR			
高加索人	<1	10~20	<1
亚洲人	<5	35~45	<5
ERBB2/HER2	0	<5	0
KRAS			
高加索人	<1	15~35	<5
亚洲人	<1	5~10	<5
PIK3CA	<5	<5	5~10
RB	>90	5~15	5~15
TP53	>90	30~40	50~80
基因扩增			
EGFR	<1	5~15	10
ERBB2/HER2	<1	<5	<1
MET	<1	<5	<5
MYC	20~30	10~15	10~15
FGFR1	<1	<5	15~25
基因重排			
ALK	0	5	<1
RET	0	1~2	0
ROS1	0	1~2	0
NTRK1	0	<1	0
NRG1	0	<1	0

新版着重介绍了肺腺癌 EGFR 突变的特点及肺癌 ALK 融合基因的特性。EGFR 突变发生在酪氨酸激酶受体激酶结构域, 导致组成性激活下游信号没有配体。女性和不吸烟者首当其冲, 但与之相关的生物学基础尚不明了。尽管文献中报道了许多其他突变, 如密码子 G719 及外显子 20 框内插入突变, 但最常见的突变为密码子 858(L858R) 的点突变和外显子 19 框内缺失, 约占所有病例的 90% 以上。其中 EGFR 突变与肺腺癌具有高度特异性。EGFR 突变在附壁样和乳头状生长方式的腺癌中频繁检测到, 并与 TTF-1 阳性有关。其他主要肺癌驱动基因如 KRAS、ALK、ROS1、BRAF、RET 和 ERBB2 遗传改变, 与 EGFR 突变相互排斥, 大概与它们共聚于同一细胞内信号通路, 通路中单一损伤足以驱动肿瘤形成有关。罕见的家族胚系突变, 尤其是 EGFR 的 T790M 突变, 形成肺腺癌的风险较高, 可为多灶性。EGFR 突变的肺腺癌显示种族差异, 患者中高加索人(白人)约占 10%~15%, 亚洲人约占 30%~40%。EGFR 突变除了预测表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的治疗反应, 还是重要的预后因子。EGFR 外显子 20 框内插入突变和罕见的 T790M 突变, 与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂原发性抵抗有关, 而 T790M 附加突变是继发性

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂最常见的原因。

肺癌 ALK 融合基因特性。ALK 与 ALK-1 不同, 虽然 ALK-1 融合多见于在间变性大细胞淋巴瘤和炎性肌纤维母细胞肿瘤, 但特异性 EML4-ALK 融合几乎只发现于肺癌。肺癌的 ALK 重排强烈提示与腺癌组织学类型有关, 特别是出现砂粒体的腺泡和(或)实性腺癌及富于印戒细胞的肠型腺癌。EML4-ALK 融合占肺腺癌 ALK 重排的 90% 以上, 其他较少的 ALK 融合成员包括 KIF5B、LKC1、TFG, 与 EGFR 突变不同, ALK 重排在非吸烟患者中频繁, 与女性相关性不大。ALK 阳性肺癌患者中位数年龄比 ALK 阴性患者年轻约 10 岁。ALK 基因异常相关性肿瘤统称为 ALKoma^[49]。ALK 阳性的肺腺癌构成非小细胞肺癌的 4%~5%, 种族差异尚未见报道。与 EGFR 突变不同的是, ALK 重排可预测 ALK 抑制剂治疗反应, 但并不是一个预后因素。ALK 检测需要注意免疫组织化学判读对阳性细胞没有量的要求, 任何百分比的肿瘤细胞呈强的颗粒状胞质染色, 即可视为阳性, 用一个加号(+)表示即可, 而非乳腺癌 HER-2 检测那样, 需要判定 1 个加号(+), 2 个加号(++) 或 3 个加号(+++), 也无需使用程度副词强或弱, 但需除外巨噬细胞及淋巴细胞、神经和神经节细胞、黏膜上皮或残存的正常肺泡上皮及坏死组织背景着色。若仅出现数量较少、胞质弱的表达, 可判断为可疑阳性, 用(+/-)表示, 就像乳腺 HER-2 两个加号(++) 一样, 应采用 FISH 法, 进一步甄别。

8 分享与分工 (share and division of work)

临床医生力求活检出血少, 创伤小, 恨不得取一个细胞就确诊, 但病理基于“经验法则(rule of thumb)”讲究证据, 既要满足形态学诊断, 又要进行分子分型, 还可能为标本库留存样本, 僧多粥少, 为此形成矛盾, 但学科间统筹管理、资源共享的前提是必须优先保证病理诊断, 组织库留取不可影响 pTNM 分期, 而且操作必须标准化, 如正常组织(normal, N)需距肿瘤组织(tumour, T)5 cm 以外、癌旁组织(around the tumour, A)被定义为距肿瘤组织 1 cm 以内。

如同骨肿瘤的诊断一样, 肺癌也需要临床、影像与病理三者结合, 对于 MIA 这样的特殊病例, 任何一家均不能独善其身, 需临床病理讨论(clinical pathological conference, CPC)或 MDT^[7], 临床医生提供患者的第一手信息, 借助于肺癌的症状与体征(表 10), 结合影像学所见, 综合判断。病理就像树叶, 而影像学如同森林, 其最大的优势是可以观察肿瘤全貌(panorama), 宏观上诠释全部图像, 分辨出实性成分和磨玻璃样成分各自所占比例, 目前认为实性成分与侵袭性生长方式相对应, 而这一点恰恰弥补了病理取样不足的缺陷。影像学上将单个、球形, 直径小于或等于 3.0 cm, 无肺不张及肺门异常的肺内占位性病变更称为孤立性肺结节(solitary pulmonary nodule, SPN), 其中小于或等于 2.0 cm 的称为小结节, 小于或等于 1.0 cm 者称为微结节, 而大于 3.0 cm 的称为肿块(mass)。同时注意胸膜反应(pleural reaction)或(和)胸膜凹陷征(pleural indentation)。通常浸润性腺癌和鳞状细胞癌(SQC)在 X 线片上表现为外周肺孤立性结节或肿块。空洞常见于 SQC, 但几乎不出现于小细胞癌。肺门体积大的癌性肿块可以是任何细胞类型, 最常见的是 SQC 或小细胞癌, 最不可能为浸润性腺癌。肺炎样的实变阴影可见于浸润性黏液腺癌和 SQC 伴阻塞性肺炎。肺外周较大的肿块最常见的浸润性腺癌, 其次是 SQC 和大细胞癌。钙化在中央型支气管典型类癌中较常见。CT 上 AAH 表现为小于或等于 0.5 cm、密度很淡的纯磨玻璃影

(pure ground glass opacity, pGGO), 可单发或多发; 非黏液型 AIS 多表现为 pGGN, 也可呈混合型毛玻璃影(mixed ground glassopacity, mGGO); 黏液型 AIS, 多表现为实性结节(solid nodule); 而侵袭性腺癌通常为实性结节, 也可以是部分实性(part-solid nodule)。非黏液性 MIA, 通常表现为以毛玻璃样成分为主伴部分实性的结节, 直径小于或等于 0.5 cm。

低剂量螺旋 CT(low-dose helical computed tomography, LDCT)能发现直径小于 1.0 cm 的早期肺癌。近年一种由病理医生参与 CT 引导下的穿刺活检术“快速现场评估(rapid on-site evaluation, ROSE)”用于临床^[50-55], ROSE 一般是由一名细胞学病理医生操作, 经济而实用, 穿刺组织一经获得, 先在载玻片上轻轻滚动或沾一沾, 制成细胞印片或涂片, 风干后放入 75% 乙醇中固定, 做快速 HE 或 Diff-Quick 染色, 然后在床旁显微镜下观察, 以确定穿刺部位是否准确, 先做初步分流(bypass): 是癌还是非癌? 若是癌, 初步判断是小细胞癌还是非小细胞癌, 如果是后者, 倾向鳞状细胞癌, 还是腺癌? 并评估活检组织是否足够用于病理诊断及精准治疗。ROSE 技术像一朵盛开的玫瑰花(rose), 全程不超过 5 min, 既可初步诊断, 又可做适当的组织分流, 为下一步石蜡切片制作、免疫组织化学检查及基因检测等做必要的准备。

表 10 肺癌症状与体征^[1]

临床表现
系统性症状
• 体质量减轻、纳差、乏力、发热
局部/直接影响
• 自支气管内生长和(或)累及毗邻结构, 包括胸壁和脊柱
• 咳嗽、呼吸困难、喘息、喘鸣、咯血。
• 胸痛/背痛
• 阻塞性肺炎伴或不伴空洞
• 胸腔积液
扩展至纵隔结构
• 神经侵犯: 喉返神经(声音嘶哑); 膈神经(膈肌麻痹); 交感神经系统(Horner 综合征); 肺上沟瘤引起臂丛神经丛病变
• 上腔静脉梗阻: 上腔静脉综合征
• 食管: 吞咽困难, 支气管食管瘘
• 心肌: 心律失常、心衰
• 心包: 心包积液、心包填塞
• 纵膈淋巴结: 胸腔积液
转移性疾病
• 肿瘤直接影响相关受累器官
副肿瘤综合征
• 皮炎炎/多肌炎
• 杵状指
• 肥大性肺性骨关节病
• 肺性脑病
• 周围神经病变
• 肌无力综合征(包括 Lambert-Eaton 肌无力综合征)
• 多灶性脑白质病

续表 10 肺癌症状与体征^[1]

临床表现
• 横贯性脊髓炎
内分泌综合征
• 甲状旁腺激素样物质: 高钙血症
• 滥用抗利尿激素: 低钠血症
• 促肾上腺皮质激素: Cushing 综合征、过度色素沉着
• 血清素: 类癌综合征
• 促性腺激素: 男性乳房发育
• 黑色素细胞刺激素: 色素沉着增加
• 低血糖、高血糖
• 高降钙素血症
• 生长激素增高
• 高泌乳素血症
• 血管活性肠肽过度分泌: 腹泻
血液/凝血障碍
• 弥散性血管内凝血(DIC)
• 复发性静脉血栓形成
• 非细菌性血栓(消耗性)心内膜炎
• 贫血
• 异常蛋白血症
• 粒细胞增多症
• 嗜酸性粒细胞增多症
• 低清蛋白血症
• 幼白红细胞增多症
• 骨髓浆细胞增多症
• 血小板减少
杂类(很罕见)
• Henoch-Schönlein 紫癜
• 肾小球肾炎、肾病综合征
• 高尿酸血症、高淀粉酶血症、淀粉样变
• 乳酸性酸中毒
• 系统性红斑狼疮

9 新版结构与内容变化

新版将不成熟性畸胎瘤 ICD-O 编码改为 1, 而非心脏及卵巢同名肿瘤那样, 编码为 3。同时肺内胸腺瘤已为恶性, ICD-O 编码由 8580/1 改为 8580/3。删除了遗传肿瘤综合征。一些显著改变, 新版主编之一的 Travis 等^[56]专门做了论述, 此不一一讨论, 具体变化详见新增病种。

10 新增病种中部分病种不仅改换名称, 而且增加了新的内容, 具体分述如下

10.1 附壁型腺癌(LADC)

该变异型腺癌典型者由形态温和的 II 型肺泡上皮或 Clara 细胞组成, 沿肺泡壁表面生长, 形态类似下文所称的 MIA 及 AIS, 但浸润性成分至少为局灶型, 最大径大于 5.0 mm。LADC 也就是 2011 年国际多学科分类的 LPA。如果浸润灶呈多点分布或难以测量, 可将浸润成分所占百分数乘以所有肿瘤直径, 大于 5.0 mm 即可诊断。浸润

被定义为除附壁性生长方式外,还有腺泡、乳头、微乳头、实体型等其他组织学亚型成分,肿瘤细胞浸润到肌纤维母细胞性间质、血管或胸膜侵犯及通过气道播散。但应注意,尽管有时转移性黏液腺癌呈现附壁性成分,但不可误认为附壁型腺癌。当肿瘤大于 3.0 cm,又没有充分取材,即使没有发现任何浸润成分,也不要诊断 AIS 或 MIA,而应诊断为“附壁样生长为主的腺癌,浸润不能除外”。附壁型也可翻译为贴壁型,既然新版将原来的 10% 改成 5%,从重原则,形态学诊断应仔细寻找非附壁成分。就像鞋钉样细胞(hobnail)一样,附壁只是一种生长方式或排列模式,可结合高分辨率 CT,肺结节实性成分和磨玻璃成分的比例,通常与浸润和附壁成分比例相一致^[38]。若活检小标本中显示附壁型而 CT 显示为磨玻璃样结节(ground glass nodule,GGN),就倾向于 AIS 或 MIA,但如果一个 GGN 中含有大于 5.0 mm 的实性成分,就倾向于 LPA^[57]。如果大于 3.0 cm 的肿瘤经完整组织学采样并无浸润成分或浸润成分小于或等于 0.5 cm,应归为“附壁型腺癌,可疑 AIS 或 MIA”。附壁型腺癌与其他浸润性腺癌相比,预后较好,5 年无复发,生存率达 95%。

10.2 微乳头状腺癌 此种变异型的肿瘤细胞成分以乳头簇(papillary tufts)生长为主,缺乏纤维血管轴心,形如花蕾(florets),与肺泡壁相连或分离,肿瘤细胞小而立方,具有不同程度的核非典型,常由于乳头折断或游离,形成类似甲状腺乳头状癌或卵巢浆液性癌那样的沙粒体,较为特别。有时肺泡间隙可见环状(ring-like)腺样结构,“漂浮”在肺泡间隙内,血管及间质浸润常见。与乳头状腺癌不同之处在于后者腺样肿瘤细胞沿中央纤维血管束生长,无需间质浸润便可诊断。部分表现为腺泡型或贴壁型腺癌,而肺泡腔内有微乳头存在,应被诊断为微乳头型。微乳头状腺癌预后差,即使早期诊断仍然预后不良,可能与其独特“由内而外”的生长方式(“inside-out growth” pattern),使肿瘤细胞反向生长,破坏血管基膜和间质金属蛋白酶,导致肿瘤细胞簇向四周扩散,发生脉管转移有关。

10.3 浸润性黏液腺癌(invasive mucinous adenocarcinoma, IMA) 旧版称黏液性细支气管肺泡癌。大体呈胶样,边界不清,质软。镜下杯状或柱状肿瘤细胞以形成丰富的细胞外黏液为特征,核定向排列于细胞基底部,核的非典型通常不明显,甚至缺乏,肿瘤周围的肺泡间隙常充满黏液,有的表现为弥漫扩散的结节或肺炎样实性小叶。缺乏中央促结缔组织增生、碳末沉着或胸膜凹陷(pleural puckering)。IMA 具有独特的细胞学特征:细胞外黏液背景中形成所谓的“醉酒的蜂窝(drunken honeycomb)”伴核间距不均。除了实体性腺癌外,附壁型(最多)、腺泡性、乳头状、微乳头状均可见。与 MIA 及 AIS 的鉴别诊断见表 3。IMA 的 ICD-O 编码除了 8253/3 外,尚有另一个 ICD-O 编码 8254/3,代表浸润性黏液/非黏液混合性腺癌,诊断标准是两种成分都超过 10%。肿瘤细胞表达 CK7、CK20,常不表达 TTF-1、Napsin A。如果肿瘤中混有附壁性、腺泡性、乳头状和微乳头状等非黏液腺癌成分,非黏液腺癌成分大于或等于 10% 时,则诊断为混合性浸润性黏液型和非黏液型腺癌,并需注明非黏液腺癌成分的组织类型。尽管非黏液浸润性腺癌可产生黏液,但缺少富有黏液的杯状细胞和柱状细胞。还要注意来自胰腺、卵巢、结肠等与转移性黏液腺癌鉴别。表 11 列举了几种易混淆疾病的鉴别诊断。需借助于临床及影像学查找原发灶,胰腺黏液腺癌更易表达 CK20 及 MUC2。转移性结直肠癌常表达 CDX2 与 CK20,而不表达 CK7。IMA 与 KRAS 突变密切相关,而非黏液性腺癌更可出现 EGFR 突变,

偶见 KRAS 突变。浸润性黏液腺癌需要与伴有黏液产生的,形态学缺乏杯状或柱状细胞的腺癌相鉴别,当光镜下或黏液染色证实黏液产生但比例又达不到上述诊断标准时,仍然按照新分类中浸润性腺癌的标准进行分类,同时注明有黏液产生,可以描述为“伴黏液产生”或者“伴黏液样特征”,如实体型腺癌伴黏液产生。

10.4 胶样腺癌(colloid adenocarcinoma) 胶样腺癌是一种丰富的黏液池取代气道间隙的腺癌。曾称为交界恶性黏液性囊性肿瘤及黏液性囊腺癌。镜下大量的细胞外黏液形成黏液池,使肺泡腔扩大,肺泡壁破坏,呈明显浸润性生长突入肺泡间隙,沉积的黏液致肺实质扩大并分割,产生富含基质的黏液池,而灶性或高柱状伴杯状细胞特征的肿瘤成分呈附壁样生长,肿瘤腺体可漂浮在黏液性物质当中,典型者黏液性肿瘤细胞不完全沿肺泡,且分化极好,上皮呈假复层排列,核轻度非典型,核分裂较少,坏死罕见,小标本或术中冰冻时给诊断带来挑战。与浸润性黏液腺癌不同之处在于前者的黏液池替代其下的肺泡结构,散在黏液性肿瘤细胞簇填充气体间隙。肿瘤细胞除了表达 MUC-2、CDX2 及 CK20,可局灶或弱表达 TTF-1、CK7 和 Napsin A,结合临床病史有助于与转移性黏液腺癌区别。

10.5 肠型腺癌(enteric adenocarcinoma) 由具有结直肠癌某些形态学和免疫表型特点的成分所组成,且肠分化成分占肿瘤的 50% 以上,几乎全部位于外周肺。肿瘤组织均可显示腺泡和(或)筛状及乳头管状(腺样)结构,嗜酸性细胞呈高柱状或立方状,具有刷状缘,假复层核呈空泡状,中央可见地图样或点状坏死,偶见中央瘢痕及胸膜凹陷。至少可表达一种结直肠癌的标记物如 CDX2、CK20 或 MUC2,半数病例可表达肺腺癌标记物 CK7 和 TTF-1,结合临床病史,以资与转移性结直肠癌鉴别。转移癌边界清楚,无纤维化特征,脉管内癌栓多见。对于形态学与结直肠癌相似,但免疫组织化学不表达肠型分化标记的原发性肺腺癌,新分类推荐使用“肺腺癌伴肠形态学特征”,而非“肺腺癌伴肠型分化”。新版删除了印戒细胞癌及透明细胞癌,认为二者为细胞学特征而非组织学亚型,即可发生于肺腺癌实体成分内,也可见于其他类型如腺泡、乳头及微乳头腺癌,不应当纳入“为主”亚型或按百分比综合归为组织学亚型,尽管很小,也应在诊断后按其细胞学特征提及,如腺泡型腺癌伴印戒细胞特征(with signet ring features)或伴透明细胞特征(with clear cell features)。从表 8 可以看出,约 35%~45% 的亚洲人呈现 KRAS 基因突变,多见于肠性腺癌及其变异型,最近《Nature》专门撰文阐述了由其驱动的肺癌基因突变及化学模式^[58]。

10.6 微浸润性腺癌(MIA) 被定义为孤立性,以附壁样生长方式为主且浸润灶小于或等于 0.5 cm 的小腺癌(≤ 3.0 cm),通常为非黏液性,黏液性罕见。新版引用了主编 Travis 等^[3]的 MIA 诊断标准:以附壁型生长方式为主直径小于或等于 3.0 cm 的孤立性腺癌,任何一个病灶浸润成分最大径小于或等于 0.5 cm。浸润性成分的测量不光为附壁型,还要任何一种组织学亚型如腺泡、乳头、微乳头、实体性、胎儿型或浸润性黏液腺癌;肿瘤细胞浸润间质肌纤维母细胞,尚需除外肿瘤浸润淋巴管、血管、气体间隙或胸膜,无气道扩散及肿瘤坏死。MIA 常见细胞学类型为非黏液性(起源于 II 型肺泡上皮或 Clara 细胞,ICD-O 编码为 8250/2,为交界性),罕见黏液性(癌细胞高柱状,细胞核位于基底部,胞质富含黏液,有时可类似杯状细胞。其 ICD-O 编码为 8257/3,属于恶性)。浸润性结构是指腺泡型、乳头型、实体型和微乳头型腺癌成分,如存在血管淋

表 11 浸润性黏液腺癌与非黏液性原位腺癌 (AIS)/MIA/LPA 的鉴别诊断^[3]

特征	浸润性黏液腺癌(前称黏液性细支气管肺泡癌)	非黏液性 AIS/MIA/LPA(前称非黏液性细支气管肺泡癌)
女性	58%	72%
吸烟者	45%	46%
放射学表现	大部分致密,出现支气管充气征,常呈多灶或多小叶性	多呈磨玻璃样低密度影
细胞类型	黏液型、柱状和(或)杯状细胞细胞填充	II 型肺泡上皮和(或)透明细胞
免疫表型		
CK7	88%	98%
CK20	54%	5%
TTF1	17%	67%
基因型		
KRAS 突变	76%	13%
EGFR 突变	3%	45%

浸润性黏液腺癌与非黏液性原位腺癌(AIS)/MIA/LPA 的鉴别诊断,所给数据为报告呈阳性的部分病例,引自 Travis 等^[2]的文献。

管、胸膜、肺泡内肿瘤细胞,坏死和气道播散等,则不能诊断 MIA,而应诊断为附壁型腺癌。新分类建议出现多个浸润灶,以其中最大者直径为诊断标准。影像学上,MIA 表现不一,非黏液性通常表现为以 GGN 成分为主的部分实性结节,实性成分位于病变中央,小于或等于 0.5 cm。黏液性 MIA 罕见,表现为实性或部分实性结节^[58]。当 MIA 出现淋巴管/血管或胸膜侵犯,肿瘤出现坏死,浸润成分最大径大于 5.0 mm 或出现 STAS,应诊断为附壁型腺癌。

10.7 原位腺癌(AIS) AIS 被定义为纯粹附壁型直径小于或等于 3 cm 的局限性腺癌,肿瘤细胞沿固有的肺泡结构生长,无间质、血管及胸膜侵犯,缺乏腺泡、乳头、实体型及微乳头生长方式及肺泡内肿瘤细胞(intra-alveolar tumour cells)。AIS 大多数为黏液性,非黏液性罕见。旧版称为细支气管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma, BAC),新版摒弃,原因是旧称 BAC 包括部分 AIS、MIA、LAC 和 IMA,这些从侵袭前病变、低度到高度恶性肿瘤都归为 BAC,显得混乱。事实上大多数腺癌同一肿瘤的不同区域可观察到 AAH-AIS-MIA 到浸润性腺癌的谱系性病变,其中相当一部分具有附壁性生长方式(lepidic patten),而恶性程度迥然不同。AIS 需要与另一个侵袭前病变 AAH 相鉴别,AAH 常小于或等于 0.5 cm,局部中央腺泡性肺泡壁增厚,立方状肺泡上皮数量增加,相邻细胞间有裂隙,呈不连续排列,而 AIS 的瘤细胞在肺泡壁上呈连续排列,AIS 通常体积更大(>0.5 cm),肿瘤细胞更丰富、拥挤且异型性更大,肿瘤性肺泡形态与周围正常肺泡转换更加突然,而在 AAH 二者可见渐进改变的过程。尽管 AIS 属于侵袭前病变,但早年认为 BAC 沿肺泡壁生长蔓延,尤其多灶性者面积之广,超出任何一个其他部位的高级别上皮内瘤变,对换气功能危害极大,预后不佳,但自从更名为 AIS,许多文献都认为经手术切除被证实有 100% 无病生存(DFS)和无复发生存(RFS),这种差异显然有待循证医学或大宗病例进一步验证。AIS 通常小于 2.0 cm,但偶尔还是可达 3.0 cm。2015 版还提出对于大于 3.0 cm 的肿瘤,如形态完全符合原位腺癌的诊断标准,可做出“附壁生长为主的腺癌,倾向(或疑为)原位腺癌”的诊断。为了与 MIA 相区分,如果结果显示浸润灶大于 5.0 mm,应该诊断为“贴壁为主型腺癌”。如果大于 3.0 cm 的肿瘤经完整组织学采样并无浸润成分或浸润成分小于或等于 0.5 cm,应归

为“贴壁型腺癌,可疑 AIS 或 MIA”。AIS/MIA 的诊断必须基于完全切除的手术标本,而小活检标本不可诊断。影像学上,AAH 通常为小于或等于 0.5 cm 的 GGN,而 AIS 在 HRCT 上比 AAH 的密度稍高,有时病变表现为部分实性结节,偶为实性结节。在诊断“AIS”时最好附上 2004 年 WHO 分类中“原来的 BAC”做辅助说明或过渡。但当“AIS”的肺泡结构消失和(或)出现肌纤维母细胞性基质,就应诊断为腺泡型腺癌。AIS 的 ICD-O 编码为 8140/2,根据定义不会出现 CTCs/DTCs。新版摘掉了其作为癌的帽子,在我国,意味着一些不能享受癌症患者的待遇,如纳入大病医疗报销等,故诊断务必慎重,而是否进一步放化疗,也是研究的课题。

10.8 肺神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumours, NET) 新版单设“肺神经内分泌肿瘤”一章,集中了形态有异而共同表达神经内分泌标志物的一组肿瘤。其实早在 1981 年 WHO 第 2 版分类就曾将类癌、小细胞肺癌(SCLC)和大细胞神经内分泌癌(LCNEC)单独分组。新版并非单纯复古,而是更有条理,从侵袭前病变到癌,从低级别到高级别,从单纯神经内分泌癌到复合性癌,不一而足。新版分类再次说明认识的反复性和无限性,追求真理的过程,就是一个从实践到认识,从认识到实践波浪式前进或螺旋式上升的过程。与胃肠道和胰腺神经内分泌肿瘤的统一分类不同的是,尽管这些肿瘤归为一类,但重复性差,其临床特点、流行病学、病理特征和基因学上均有差异^[59],但可借用其分级,如,NET, G2。神经内分泌肿瘤的诊断标准如下^[2]。典型类癌:具有类癌的形态特点,直径大于或等于 0.5 cm,有丝分裂小于 2/2 mm²,缺乏坏死。不典型类癌:具有类癌的形态特点,核分裂 2~10/2 mm²,或出现坏死(常强调)或二者均出现。大细胞神经内分泌癌:(1)具有神经内分泌肿瘤的形态特征(器官样、巢状、栅栏样、呈现菊形团或呈小梁状排列);(2)核分裂比率高,常大于 10/2 mm²(中位数达 70/2 mm²);(3)坏死(常较大区域出现);(4)具有非小细胞癌的细胞学特点,如细胞增大,核质比降低,核空泡状,染色质粗细不等和(或)常伴核仁。有时染色质纤细并缺乏核仁,但由于体积硕大、胞质丰富而貌似非小细胞癌;(5)免疫组织化学染色 1 个或多个神经内分泌标记物[而非神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)呈阳性]和(或)经电镜观察具有神经内分泌颗粒。小细胞癌:细胞较小(通常小于 3 个成熟淋

巴细胞的直径)。(1)胞质稀少;(2)胞核染色质呈细颗粒状,缺乏或隐约可见核仁;(3)核分裂比率高,常大于 $10/2\text{ mm}^2$ (中位数达 $8/2\text{ mm}^2$);(4)坏死频繁,常出现大片坏死。

表 12 列举了基于临床病理特征神经内分泌肿瘤的鉴别诊断要点。诊断 NET 应注意:(1)由于细胞分化差,形态幼稚,胞质稀少,裸核状,容易出现“人工挤压(crush artefact)”或染色质条纹现象(即 azzopardi effect 效应,血管壁变性呈强嗜碱性),导致标本模糊、蓝染,造成诊断困难,但恰好这种“蓝湖”和(或)“烂糊”形态,具有诊断提示作用,高级别如小细胞癌比低级别如类癌更容易出现。此时,应巧用 Ki-67,尽管无法用来鉴别典型类癌与非典型类癌,但在活检小标本中可防止过度诊断, Ki-67 $< 20\%$ 时,强烈支持非高级别,而大于 50% 时,几乎全部为高级别 NET。有丝分裂应在活性最高的 2 mm^2 区域,也就是热点(hot spot)进行计数,而非旧版要求的 10 个高倍镜视野。(2)病理报告中应记录典型和非典型类癌的有丝分裂率($n/2\text{ mm}^2$)和坏死状态,后者 Ki-67 约 $5\% \sim 20\%$,常为灶性坏死,若大面积坏死也不支持,很可能是小细胞癌。(3)精准医学讲究证据,借助于 Syn、CgA、CD56 等,选用 2 种或以上神经内分泌标记物,均呈阳性方可支持诊断。其中 Syn 较可靠,CgA 常在核旁颗粒状表达,低倍镜下易被忽略,但特异性较好,而 CD56 敏感性较好。如果仅表达 CD56 或 NSE,诊断 NET 要谨慎。(4)小细胞癌不仅细胞较小,裸核,而且染色质细腻,细颗粒或椒盐样;而大细胞神经内分泌癌的细胞不仅较大,还可出现不同程度的胞质或核仁。对于不大不小或中等大小的细胞,呈卵圆形、梭形或燕麦样,核仁不明显,不妨归入小细胞癌。(5)不像胃肠道那样呈惰性(indolent),肺类癌具有侵袭性,可发生转移。(6)弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增生(DIPNECH)局限于基膜内,一般直径小于 2 mm ,单个或簇状(cluster)的肺神经内分泌细胞(pulmonary neuroendocrine cells, PNCs)增生,可局部浸润,形成直径 $2 \sim 5\text{ mm}$ “小瘤(tumourlet)”,也可发展为类癌,诊断类癌需直径大于或等于 5 mm ,若肿瘤小于 5 mm ,则归入微瘤型类癌(carcinoid tumourlet)。(7)应注意与转移性肿瘤(尤其是胃肠道来源)鉴别。(8) $10\% \sim 20\%$ 的 NSCC 可伴神经内分泌分化,由于不影响患者的预后和治疗,因此新版并没有采纳,不推荐使用诸如“腺癌伴神经内分泌分化”这样的诊断术语。

10.9 NUT 癌(NUT carcinoma) 在旧版胸腺瘤分类中被称之为“伴 t(15;19)易位的癌”,新版呈开放模式,现设“其他未分类的癌”,项下列举原归于大细胞癌的淋巴上皮瘤样癌及新增 NUT 癌。后者被定义为一种呈现 UNT 基因重排(睾丸核蛋白 UNTM1)分化差的侵袭性癌,至今报道不足 100 例。肿块较大,向肺门结构或胸膜及胸壁扩展。切面灰白色、鱼肉状,可见地图样坏死。镜下由片层或实性排列,形态单一,小到中等大小的未分化细胞构成,核轮廓不规则,染色质粗颗粒状,常见并且特征性地表现为“突然灶性角化(abrupt foci of keratinization)”现象。诊断 NUT 癌需要免疫组织化学证实 NUT 蛋白表达或有 NUT 重排,70% 的 NUT 癌以 NUT 基因染色体易位及融合到 BRD4 形成 t(15;19)(q13;p13.1),约 6% 与 BRD3 融合形成 t(15;19)(15q14;9q34.2)为特征。NUT 癌为侵袭性极强的肿瘤,中位存活期仅 7 个月。

10.10 硬化性肺细胞瘤(sclerosing pneumocytoma, SP) 由旧版“肺硬化性血管瘤(sclerosing hemangioma of the lung, SHL)”演变而来,可谓实至名归。命名堪称中西合璧,归功于

包括中国学者在内许多专家的不懈努力。SHL 因组织结构类似皮肤的硬化性血管瘤于 1956 年由 Liebow 和 Hubbell 首次报道并命名。随后人们对其血管来源提出了质疑,称之为“所谓的肺硬化性血管瘤”(so-called sclerosing hemangioma of lung)。早年我国著名呼吸病理学家李维华教授就曾提出过“肺细胞瘤(pneumocytoma)”的概念。旧版将 SHL 排在“混杂性肿瘤”中,而新版把 SP 归入“肺腺瘤”,定义为“一种肺细胞起源肿瘤,由类似 II 型肺泡上皮及圆形细胞 2 种表面细胞构成,轻微显示其形态差异,组织学所见包括实性、乳头状、硬化及出血不同复合区域”,简明扼要地概括了 SP 的形态特征:“2 种细胞,4 种结构(two cell types, four patterns)”。2 种细胞中一种是被覆在乳头及腔隙表面增生的肺泡上皮,大部分为立方形或扁平,少部分呈卵圆形或柱状,可有异型性;另一种是位于上皮间质中明显增生的单核样细胞,成分较单一,大小形态较一致,呈卵圆形或多角形,胞质淡染或透明,核核呈卵圆形并可见小核仁,无核分裂及坏死,但可出现奇异性核。2 种细胞均被认为是肿瘤性的,可能起源于呼吸道多潜能原始上皮细胞,具有 II 型肺泡上皮的特征,在冰冻切片、小活检和细胞学上易被误诊为癌,但泡沫样组织细胞灶性聚集及肥大细胞散在分布对 SP 的诊断及鉴别诊断有重要提示意义。4 种结构为实性、乳头状、硬化区和出血区 4 种原发生长模式,成分复杂,大多数肿瘤至少可见其中 3 种。临床上 SP 呈良性进程,女性患者约占 80%。诊断须在切除标本而非小活检甚至细胞学检查做出。在没有免疫组织化学标记的情况下,部分病例易误诊为实性腺癌或类癌。除非合并其他癌,有些所谓的转移性病例,很可能将乳头状腺癌或瘢痕癌误诊为 SP。

表 12 基于临床病理特征神经内分泌肿瘤的鉴别诊断^[1]

项目	典型类癌	非典型类癌	大细胞神经内分泌癌	小细胞癌
平均年龄	60 多岁	60 多岁	70 多岁	70 多岁
性别优势	女性	女性	男性	男性
吸烟相关	无关	变化不定 ^a	有关	有关
诊断标准				
核分裂(2 mm^2)	0~1	2~10	大于 10	大于 10
坏死	无	局灶性,若有	有	有
神经内分泌表型	有	有	有	有
Ki-67 增殖指数(%)	高达 5%	高达 20%	40%~80%	50%~100%
TTF-1 表达	大多数阴性	大多数阴性	阳性(50%)	阳性(80%)
p63 表达	阴性	阴性	部分阳性	部分阳性
p40 表达	阴性	阴性	阴性	阴性
复合非小细胞癌成分	无	无	有时	有时

^a:大多数类癌患者从不吸烟或仅轻度吸烟,与典型类癌患者相比,非典型类癌多与目前或以前吸烟有关。

10.11 肺错构瘤(pulmonary hamartoma) 由至少两种数目不等的间质成分如软骨、脂肪、结缔组织和平滑肌,加上夹带的呼吸道上皮细胞组成。位于支气管内者可以主要由脂肪成分组成。若单纯由软骨组织构成,则为软骨瘤,二者易混淆,故充分取材很关键。旧版仅称为错构瘤(hamartoma),作为肺部最常见的良性肿瘤,约 8% 的肺错构瘤在胸片上显示为“所谓的钱币样病变(so-called coin lesions)”伴爆米花钙化,手术切

除即可治愈。

10.12 PEComa 样肿瘤 (PEComatous tumour) PEC 即血管周上皮样细胞 (perivascular epithelioid cells) 缩写。血管周上皮样细胞肿瘤在肺内包括: (1) 弥漫性囊性增生, 称为淋巴管肌瘤病 (LAM); (2) 较少的、良性局限性肿块, 称为透明细胞瘤或 PEComa; (3) 弥漫性增生, 同时兼有 LAM 和透明细胞瘤两种类型。新版将这些病变统一命名并分为 LAM、良性 PEComa (透明细胞瘤) 及恶性 PEComa, 均可不同程度表达 HMB-45、MelanA 及小眼转录因子 (MITF)。肺 LAM 由肥胖的伴典型嗜酸性胞质的梭形肌样细胞 (spindle-shaped myoid cells) 组成, 常位于囊壁, 形成斑片或结节状, 可侵犯血管或淋巴管引起继发性肺出血。LAM 与 II 型肺细胞结节性增生相关, 特别见于伴有结节性硬化症的患者。而透明细胞瘤旧称糖瘤, 由圆形、椭圆形细胞组成, 边界清晰, 具有丰富的透明或嗜酸性胞质。核大小轻微异常, 核仁明显, 但一般无核分裂, 坏死罕见, 如果出现坏死则应考虑为恶性, 恶性 PEComa 有丝分裂活跃, 浸润明显, 具有特征性的薄壁窦状血管。

10.13 上皮样血管内皮瘤 (epithelioid haemangioendothelioma, EHE) 旧版属于归于交界性, ICD-O 编码为 3133/1, 而新版重新归定义为恶性, 并强调 WWTR1 和 CAMTA1 融合基因检测有助于诊断。EHE 是一类中低恶性的血管源性肿瘤, 由位于黏液玻璃样变性基质中的实性巢状和短梭形上皮样内皮细胞组成。患者年龄 7~81 岁 (中位 38 岁), 女性约占 60%~80%。大体多结节状, 边界清楚, 切面灰白, 呈软骨样。镜下与动静脉或淋巴管关系密切, 形成圆形到卵圆形结节, 肿瘤中央区为富含纤维的少细胞性或硬化区, 嗜酸或硬化伴灶性坏死; 外周富于细胞, 由索状或实性圆形至轻度梭形内皮细胞构成, 胞质内空腔形如印戒, 内含红细胞。一般肿瘤细胞形态温和, 低级别者无或罕见核分裂, 间质软骨样、玻璃样或黏液样变性, 可呈现钙化或骨化。常见肺泡内生长方式。中度恶性者表现为坏死、核分裂增多 (平均 $2/2 \text{ mm}^2$) 及更大的非典型核, 需要与上皮样血管肉瘤鉴别, 后者的细胞异型性更大, 核分裂更多, 管腔不规则, 缺乏血管定向生长方式, 无典型的胞内空泡及黏液样间质。肿瘤细胞除了表达 CD31、CD34、Flt-1 及 FVIIIa 外, 25%~30% 的病例局灶性表达 CK, 多达 50% 的病例表达 CK7, 故名上皮样。重复发生 t(1;3)(p36.3;q25) 染色体易位是 EHE 的特征, 由 WWTR1 和 CAMTA1 基因融合所致。作为一种存在转移风险的低度到中度恶性肿瘤, 已由中间型/交界性归入恶性^[60], 其 5 年生存率约 60%。相对于低级别, 中度恶性的预后较差, 5 年生存率可降至 20%。广泛的肺内和胸膜转移、体质量减少和血性胸腔积液表明患者预后较差。

10.14 肺动脉内膜肉瘤 (pulmonary artery intimal sarcoma) 新版取消了肺静脉肉瘤、肺动脉肉瘤的名称。新增的肺动脉内膜肉瘤据推测起源于弹力性肺动脉内膜, 可完全为内膜起源的未分化多形性肉瘤, 也可显示骨肉瘤、软骨肉瘤等异源性成分。患者平均年龄 56 岁。大体表现为息肉状生长方式, 类似黏液状或胶样血凝块填充于血管腔内, 临床易误诊为急性肺栓塞。组织异质性明显, 最常呈现为多形性未分化肉瘤, 其次为低级别梭形细胞肉瘤伴黏液背景或黏液样纤维肉瘤, 约 1/6 显示骨肉瘤或软骨肉瘤分化, 与之鉴别诊断很重要。

10.15 肺黏液样肉瘤伴 EWSR1-CREB1 易位 (pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 translocation) 肺黏液样肉瘤伴 EWSR1-CREB1 易位也译为“EWSR1-CREB1 易位

的肺黏液样肉瘤”, 从名称可以看出, 诊断需要 3 个要素: (1) 发病于气道 (airway); (2) 由中等非典型的圆形或梭形肉瘤细胞构成, 且富于黏液样基质; (3) 具有独特的 EWSR1-CREB1 基因易位。非常罕见, 证实并报道的病例不足 15 例, 多位于年轻女性的支气管, 呈境界状, 直径常小于 4 cm, 边界清楚, 切面苍白或呈果胶样。低倍镜下呈分叶状结构, 可存在纤维性假包膜。典型者肿瘤由梭形、星形到多边形细胞组成, 伴纤细花边样条索构成的网状黏液样基质, 轻度嗜酸, 少数可见实性区域。尽管罕见病例存在局灶性明显异型性和多核化, 但肺黏液样肉瘤细胞一般呈轻到中度异型性。有丝分裂或多或少, 约有 50% 的肿瘤可见坏死, 且倾向于局灶性。大多数病例伴有以淋巴细胞和浆细胞为主的慢性炎症浸润。所有肿瘤都表达 vimentin, 60% EMA 呈弱或局灶性阳性。由 FISH 检测可发现 EWSR1 重组, 逆转录 PCR (RT-PCR) 可发现 EWSR1-CREB1 融合, 已被直接测序所证实。尽管这种易位也发生于其他肿瘤如血管瘤样纤维细胞瘤和透明细胞肉瘤, 但缺乏黏液样背景。按“多见的多诊断, 少见的少诊断, 未见的不诊断”原则, 若无基因检测, 病理诊断要慎重。肿瘤局限于肺, 大多数预后较好。罕见病例发生转移则预后不佳, 侵袭性行为并非与其组织学特征, 而与坏死与多形性有关。

10.16 肌上皮肿瘤 (Myoepithelial tumours) 分为肌上皮瘤 (myoepithelioma) 及肌上皮癌 (myoepithelial carcinoma), 新版归于“唾液腺肿瘤”项下, 相关章节由 Travis 及 Fletcher 两位软组织病理大师亲自执笔撰写^[1,60]。肺的肌上皮肿瘤罕见, 文献仅报道 15 例, 主要或明显呈肌上皮分化, 成人多见。良性者多发生于女性, 大小 1.5~15.0 cm, 恶性者更大, 且可见局灶性浸润性生长、坏死和 (或) 出血。镜下, 肿瘤呈小梁状或网状排列, 黏液性基质丰富, 细胞呈上皮样或纺锤形, 胞质透明或嗜酸, 核大小一致, 有时呈砂粒体样外观, 胞质内可见玻璃样砂粒体, 恶性者核分裂多见, 呈现出出血、坏死及核的非典型。肿瘤细胞可表达 CK、S-100 及 Calponin, 大多数可表达 GFAP、SMA、p63, 而 desmin 及 CD34 阴性。越来越多的证据表明 EWSR1 基因重排是肌上皮肿瘤重要的标志物, 而上皮肌上皮癌具有显著多形性, 缺乏 EWSR1 基因重排。肌上皮瘤不同于混合瘤之处在于后者尚显示导管分化。与上皮肌上皮癌鉴别点在于后者由两种细胞构成管状结构, 内侧的上皮细胞表达 CK, 有时表达 TTF-1, 但不表达 S-100 蛋白, 而周边的肌上皮不仅弱表达 CK、vimentin、CD117 及 GFAP, 还表达 S-100 及 SMA。

10.17 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤) [extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)] 旧版称为 MALT 型边缘区 B 细胞淋巴瘤 [marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT type)], 占有肺部淋巴瘤的 70%~90%, 因其生物性行为惰性 (indolent), 曾称为假性淋巴瘤, 现已明了为真性肿瘤。镜下由 4 种基本细胞构成: 小 B (small B) 细胞及单核细胞样 (monocytoid) B 细胞为主, 散在免疫母 (immunoblast) 和中心母样 (centroblast-like) 细胞, 有时向浆细胞分化 (plasma cell differentiation)。肿瘤性 B 细胞主要围绕反应性滤泡的边缘区 (marginal zone) 浸润, 故名, 可向滤泡中央区扩展, 甚至滤泡完全被肿瘤细胞占据, 导致滤泡克隆化 (follicular colonization)。常浸润支气管黏膜上皮, 形成淋巴上皮病变 (lymphoepithelial lesion)。Ki-67 常小于 20%, 属于低级别淋巴瘤, 5 年生存率约 84%~94%, 10 年生存率达

70%。

10.18 血管内大 B 细胞淋巴瘤 (intravascular large B-cell lymphoma) 是一种非常罕见的侵袭性结外弥漫大 B 细胞淋巴瘤亚型,以淋巴细胞出现于小血管,特别是毛细血管内为特征。几乎只发生于成人的小动脉、小静脉或毛细血管腔内,有时可见纤维性血栓。细胞具有大的泡状核,核仁明显,核分裂多见,罕见情况下可出现间变。常表达 CD20 及 CD79,CD5 常见阳性,尽管有使用利妥昔单抗 (rituximab) 成功治愈的报道,但患者预后差。

10.19 Erdheim-Chester 病 (Erdheim-Chester disease, ECD) 是一种罕见的黄色肉芽肿性组织细胞增生性病变,以载脂组织细胞浸润骨骼和内脏为特征,肺内引起沿淋巴管周围分布的间质纤维化,又称脂质肉芽肿病,但 54% 的患者检测到 BRAF (V600E) 突变,可能为真性肿瘤^[1,58]。男性略多。发病高峰期 50~70 岁,中位年龄为 53 岁。约 20% 的患者发生胸腔积液,一般有轻度的骨痛、发热、体质量减轻及肌无力。从结构上看,组织细胞的浸润和纤维化主要沿肺内淋巴(脏层胸膜,支气管血管束和肺叶间隔)分布。组织细胞通常为泡沫状, Touton 巨细胞常见。病变含有不同密度的纤维、淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞。免疫组织化学证实存在单核/巨噬细胞系,载脂泡沫细胞和巨细胞表达 FVIIIa、溶菌酶、MAC387、CD68(KP1)、CD4、 α -1 抗糜蛋白酶、 α -1 抗胰蛋白酶,不同程度表达 S-100,但不表达 CD1a。尽管 ECD 的 ICD-O 编码为 1,属于交界性病变,但 20%~30% 的 ECD 累及肺,显示预后不佳,大部分患者在 3 年内死亡,但 B-raf 抑制剂维罗非尼 (vemurafenib) 靶向治疗有效^[61]。

10.20 脑膜瘤,非特殊类型 (meningiomas, NOS) 证实肺脑膜瘤与颅内连于硬脑膜表面蛛网膜细胞 (arachnoidal cell) 发生的肿瘤相对应,原发于肺而无中枢神经系统 (CNS) 累及。女性略多,发病中位年龄 57 岁。可能起源于肺多潜能细胞 (pluripotent cell)、异位胚胎残余 (heterotopic embryonic rests) 或脑膜上皮样结节 (meningothelioid nodules),虽然孤立性脑膜上皮样结节缺乏突变损伤,但多发性者因基因转变,促进其发生肿瘤性增生。大多数边界清楚,质硬,切面灰白色到黄褐色,直径 4~60 mm (中位数 18 mm)。镜下各种组织学亚型均可发生,以过渡性及砂粒体型多见。肿瘤细胞表达 vimentin、EMA、PR,偶尔灶性表达 S-100。与 CNS 同名肿瘤一样,新版在 147 页引用并列出了各型脑膜瘤的 WHO 分级及 ICD-O 编码,呈“933 模式”,即 9 种良性 [WHO 分级 I 级,分别为脑膜上皮型、纤维型 (纤维母细胞型)、过渡型 (混合型)、砂粒体型、血管瘤样型、微囊型、分泌型、富于淋巴浆细胞型、化生型], 3 种中间型/交界性 [WHO 分级 II 级,分别为脊索样、透明细胞型、非典型型] 及 3 种恶性 [乳头状、横纹肌样、间变型,为 WHO 分级 III 级]。

11 一些易混淆疾病的诊断问题

肺癌应施以手术为主的综合性治疗,而有的肿瘤科或放疗科要求仅将肺癌分为小细胞癌与非小细胞癌 (NSCC),这种模糊的做法已经过时且不规范。

旧版将分化差、异质性明显的一组非小细胞癌包括多形性癌、梭形细胞癌、巨细胞癌、癌肉瘤、肺母细胞瘤置于同一章节叙述,统称肉瘤样癌,而新版基于发病人群、发生部位、组织形态及分子遗传学差异,将前 3 者归于一个章节,后 2 个独立成章,建议使用具体的术语来描述而非统称避免与真正的肉瘤相

混淆。癌肉瘤须列出切片中出现的所有上皮性和肉瘤成分;多形性癌诊断仍要求肿瘤性梭形细胞和 (或) 巨细胞至少占 10%,若含有腺癌成分,应检测 EGFR 突变和 (或) ALK 重排;胎儿型腺癌常伴 β -catenin 基因突变,被视为腺癌的一种变异型,而非肺母细胞瘤的一种上皮性亚型。有时很难通过小活检标本明确诊断,如果形态学表现为腺癌伴有多形性特征,应该在诊断中加以注明,如“NSCLC,倾向于腺癌伴巨细胞和 (或) 梭形细胞特征”。肉瘤样癌不足肺癌的 1%,易转移,预后不佳^[62],但最近研究发现 Met 抑制剂治疗有效^[63]。

腺鳞癌仅限于手术切除标本,不管以何种组织结构为主,鳞状细胞癌和腺癌成分须各占 10% 以上,两种成分可在不同区域单独存在,也可混合或交错排列。诊断时注意与陷入鳞状细胞癌中的良性腺体及腺癌中的鳞化上皮 (腺棘皮癌, adenocanthoma) 鉴别。

大细胞癌在新版中被定义为一种未分化的非小细胞肺癌,在细胞学和组织结构及免疫表型等方面缺少小细胞癌、腺癌及鳞状细胞癌的特征,诊断只有在手术切除标本才能做出。免疫组织化学和黏液染色必要的。肿瘤细胞表达 CK,但不表达 mucin。新、旧版均作为一个排除性诊断或垃圾桶使用,细胞大小并不是作为其必然诊断指标。自 2011 年 IASLC/ATS/ERS 国际多学科分类以来,大细胞癌的成员及诊断数量显著减少,有逐渐淡出之势。

原发于肺的恶性肿瘤容易与胸腺、胸膜及心脏 (心包) 的相互蔓延、累及或转移。同一组织学类型的肿瘤,定位于不同器官,具有迥异的临床病理分期,需借助仔细而全面的病理检查包括大体所见、免疫表型甚至分子生物学等手段,确定原发灶。

12 存在的问题

MIA 的小于或等于 0.5 cm 诊断标准基于有限的数据库,需进一步的确认。新分类认为,大多数 AIS 为非黏液性,黏液性 AIS 少见,而非黏液与黏液混合性则更是难以见到。如李娜等^[5]报道的 2 000 余例手术切除的肺癌标本中,未发现 1 例混合性 AIS,更未见到混合性 MIA,如此之少的腺癌种类是否值得被列为一种类型,值得商榷。

新版将鳞状细胞癌分为角化型、非角化型及基底细胞样 3 种,认为小细胞性、乳头状及透明细胞鳞状细胞癌只是形态模式 (pattern),而非独立病种 (entity),故而删除。对于非角化型鳞状细胞癌,除了标记 p40 和 (或) p63 及 CK5/6 外,尚需观察 TTF-1、Napsin A 或 CK7 等表达情况,如果一个分化差的肿瘤同时表达上述腺鳞标记物,宁可诊断为 (实性) 腺癌。基底细胞样鳞状细胞癌缺乏角化珠、细胞内角化和 (或) 细胞间桥等鳞状分化形态,但呈现鳞状细胞癌的表型,异型增生的梭形小细胞具有小叶状结构、栅栏状排列及粉刺样坏死,而不表达神经内分泌标记物,根据定义,基底细胞样区域需大于 50%,而不论是否存在角化,故诊断不可贸然在穿刺活检标本上做出。但新、旧版均认为只要见到角化珠形成,肿瘤即被分类为角化型鳞状细胞癌,问题在于,为何不用 5% 或 10% 进行量化,任意比例是否得到循证医学的支持。周围型鳞状细胞癌的癌细胞在肺泡腔内生长,四周围着一圈肺泡上皮,癌组织在肺实质内浸润性生长而不损害气道,具有独特的生长方式^[64],不妨作为一种亚型独立出来。

13 小结

肺癌是当今全球病死率最高的恶性肿瘤,尽管取得一定进展,但生存率并未显著提高,故早期发现、精确诊治非常重要。

新版继往开来,免疫组织化学技术(immunohistochemistry)、遗传学特征(genetic profile)、影像学所见(image finding),甚至一些分子检测(molecular detection)^[65-66],终贯穿整个分类,体现了精准医学之精确(the right treatment)、准时(at the right time)、共享(give all of us access)及个体化(personalized information)特点^[7,67],作为全球通用标准,既具专业化及标准化特点,又要求同存异(common but differentiated),正是基于此,通过 WHO 新旧版对照及解读,相当于同行评议(peer review),加强学习与交流,早日用于临床实践。

参考文献

- [1] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [M]. 4th. Lyon: IARC Press, 2015; 153-181.
- [2] Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. WHO classification of pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [M]. 3rd. Lyon: IARC Press, 2004; 125-144.
- [3] Travis WD, 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]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 244-285.
- [4] Tsao MS, Travis WD, Brambilla E, et al. Forty years of the international association for study of lung cancer pathology committee [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(12): 1740-1749.
- [5] 李娜, 赵珩, 张杰, 等. 2 056 例手术切除肺腺癌的临床病理分析 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(12): 715-718.
- [6] Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, et al. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma [J]. Cancer Sci, 2016, 107(6): 713-720.
- [7] Kidane B, Toyooka S, Yasufuku K. MDT lung cancer care: input from the surgical oncologist [J]. Respirology, 2015, 20(7): 1023-1033.
- [8] Kadota K, Nitadori J, Sima CS, et al. Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small stage I lung adenocarcinomas [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(5): 806-814.
- [9] Warth A, Muley T, Kossakowski CA, et al. Prognostic impact of intra-alveolar tumor spread in pulmonary adenocarcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(6): 793-801.
- [10] Carson J, Finley DJ. Lung cancer staging: an overview of the new staging system and implications for radiographic clinical staging [J]. Semin Roentgenol, 2011, 46(3): 187-193.
- [11] Eom JS, Mok JH, Lee MK, et al. Efficacy of TB-PCR using EBUS-TBNA samples in patients with intrathoracic granulomatous lymphadenopathy [J]. BMC Pulm Med, 2015, 15(1): 166-167.
- [12] Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1978, 76(6): 832-839.
- [13] Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging [J]. Chest, 1997, 111(6): 1718-1723.
- [14] Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(5): 568-577.
- [15] Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system [J]. Chest, 2009, 136(1): 260-271.
- [16] Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(7): 990-1003.
- [17] Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the study of lung cancer lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(12): 1675-1684.
- [18] Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the m descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(11): 1515-1522.
- [19] 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.
- [20] Leong SP, Tseng WW. Micrometastatic cancer cells in lymph nodes, bone marrow, and blood: clinical significance and biologic implications [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(3): 195-206.
- [21] Plaks V, Koopman CD, Werb Z. Cancer. Circulating tumor cells [J]. Science, 2013, 341(6151): 1186-1188.
- [22] Wang X, Enomoto A, Asai N, et al. Collective invasion of cancer: perspectives from pathology and development [J]. Pathol Int, 2016, 66(4): 183-192.
- [23] Cheung KJ, Ewald AJ. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters [J]. Science, 2016, 352(6282): 167-169.
- [24] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(1): 8-10.
- [25] Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(11): 8491-8524.
- [26] Patel PR, Yoo DS, Niibe Y, et al. A call for the aggressive treatment of oligometastatic and oligo-recurrent non-small

- cell lung cancer[J]. *Pulm Med*,2012;480961.
- [27] Yarchoan M, Lim M, Brahmer JR, et al. Oligometastatic adenocarcinoma of the lung, a therapeutic opportunity for long-term survival[J]. *Cureus*,2015,7(12):e409-410.
- [28] Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, et al. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature[J]. *Lung Cancer*,2013,82(2):197-203.
- [29] Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010,69(3):251-258.
- [30] Guerrero E, Ahmed M. The role of stereotactic ablative radiotherapy (SBRT) in the management of oligometastatic non small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2016(92):22-28.
- [31] Siva S, Kron T, Bressel M, et al. A randomised phase II trial of stereotactic ablative fractionated radiotherapy versus radiosurgery for oligometastatic neoplasia to the lung (TROG 13.01 SAFRON II)[J]. *BMC Cancer*,2016,16(1):183-184.
- [32] Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours[M]. 7th. Hoboken(NJ): Wiley-blackwell,2002;136-147.
- [33] Kadota K, Yeh YC, Sima CS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma; a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype[J]. *Mod Pathol*,2014,27(5):690-700.
- [34] 周晓军, 刘标. 解读 2011 年 IASLC/ATS/ERS 肺腺癌国际多学科分类[J]. *临床与实验病理学杂志*,2011,27(8):801-810.
- [35] 钟文昭, 董嵩, 李磊, 等. 国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会肺腺癌的国际多学科分类[J]. *循证医学*,2011,11(4):193-225.
- [36] Buder A, Tomuta C, Filipits M. The potential of liquid biopsies[J]. *Curr Opin Oncol*,2016,28(2):130-134.
- [37] Wang W, Tang Y, Li J, et al. Detection of ALK rearrangements in malignant pleural effusion cell blocks from patients with advanced non-small cell lung cancer; a comparison of ventana immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization[J]. *Cancer Cytopathol*,2015,123(2):117-122.
- [38] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology; implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification[J]. *Arch Pathol Lab Med*,2013,137(5):668-684.
- [39] Kadota K, Nitadori J, Sarkaria IS, et al. Thyroid transcription factor-1 expression is an independent predictor of recurrence and correlates with the IASLC/ATS/ERS histologic classification in patients with stage I lung adenocarcinoma cancer[J]. *Cancer*,2013,119(5):931-938.
- [40] Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer[J]. *Nature*,2014,507(7491):190-194.
- [41] Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit[J]. *Cancer Metastasis Rev*,2010,29(1):23-36.
- [42] Swanton C, Govindan R. Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(19):1864-1873.
- [43] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumors of the central nervous system[M]. 4th. Lyon: IARC Press, 2016;1-408.
- [44] Van Allen EM, Wagle N, Stojanov P, et al. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine[J]. *Nat Med*,2014,20(6):682-688.
- [45] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2014,371(23):2167-2177.
- [46] Mizukami T, Shiraiishi K, Shimada Y, et al. Molecular mechanisms underlying oncogenic RET fusion in lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*,2014,9(5):622-630.
- [47] Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014,371(21):1963-1971.
- [48] Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement; results from the EUROS1 cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2015,33(9):992-999.
- [49] Mano H. ALKoma; a cancer subtype with a shared target [J]. *Cancer Discov*,2012,2(6):495-502.
- [50] Mallya V, Kumar SP, Meganathan P, et al. The utility of ROSE (rapid on-site evaluation) in endobronchial ultrasound (EBUS)-guided transbronchial needle aspiration (TBNA): is the picture rosy [J]. *J Cytol*, 2015, 32(4): 230-233.
- [51] Thiryayi SA, Rana DN, Narine N, et al. Establishment of an endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration service with rapid on-site evaluation; 2 years experience of a single UK centre [J]. *Cytopathology*,2016,27(5):335-343.
- [52] Mfokazi A, Wright CA, Louw M, et al. Direct comparison of liquid-based and smear-based cytology with and without rapid on-site evaluation for fine needle aspirates of thoracic tumors [J]. *Diagn Cytopathol*,2016,44(5):363-368.
- [53] Guo H, Liu S, Guo J, et al. Rapid on-site evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of hilar and mediastinal lymphadenopathy in patients with lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016,371(2):182-186.
- [54] Choi SM, Lee AR, Choe JY, et al. Adequacy criteria of rapid on-site evaluation for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; a simple algo-

- rhythm to assess the adequacy of ROSE[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(2):444-450.
- [55] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9):1243-1260.
- [56] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9):1240-1242.
- [57] Lee KH, Goo JM, Park SJ, et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(1):74-82.
- [58] Westcott PM, Halliwill KD, To MD, et al. The mutational of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer [J]. *Nature*, 2015, 517(7535):489-492.
- [59] Schnabel PA, Junker K. Pulmonary neuroendocrine tumors in the new WHO 2015 classification; start of breaking new grounds[J]. *Pathologie*, 2015, 36(3):283-292.
- [60] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2013:239-394.
- [61] Tzoulis C, Schwarzmüller T, Gjerde IO, et al. Excellent response of intramedullary Erdheim-Chester disease to vemurafenib; a case report[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8(1):171-172.
- [62] Shum E, Stuart M, Borczuk A, et al. Recent advances in the management of pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(4):1-10.
- [63] Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-MET overexpression[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7):721-730.
- [64] Yousem SA. Peripheral squamous cell carcinoma of lung: patterns of growth with particular focus on airspace filling[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(6):861-867.
- [65] Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(30):3488-3515.
- [66] Pan Y, Zhang Y, Li Y, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(2):121-126.
- [67] Borczuk AC, Allen TC. PD-L1 and lung cancer: the era of precision-ish medicine[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4):351-354.
- (收稿日期:2016-08-22 修回日期:2016-11-17)
- (上接第 3 页)
- transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2):468-476.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. *中华肝脏病学杂志*, 2015, 23(12):888-907.
- [8] 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家委员会. 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家共识[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2014, 8(1):104-107.
- [9] Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission; hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12(1):131.
- [10] Lai CL, Ratzliff V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B[J]. *Lancet*, 2003, 362(9401):2089-2094.
- [11] Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):773-781.
- [12] 周李敏, 廖晓伟. 瑞安市孕妇艾滋病防治知识健康教育的效果评价[J]. *上海预防医学*, 2013, 25(11):610-612.
- [13] 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家委员会. 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家共识[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2014, 8(1):104-107.
- [14] Pol S, Corouge M, Fontaine H. Hepatitis B virus infection and pregnancy[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(10):618-622.
- [15] Ehrhardt S, Xie C, Guo N, et al. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(2):275-278.
- [16] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3):1315-1317.
- [17] Liu J, Wang J, Jin D, et al. Hepatic flare after telbivudine withdrawal and efficacy of postpartum antiviral therapy for pregnancies with chronic HBV[J/OL]. *J Gastroenterol Hepatol*. [2016-09-06]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.13436/epdf>.
- [18] Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10):1225-1234.
- (收稿日期:2016-08-18 修回日期:2016-11-16)