

基于国际新分类肺腺癌亚型的临床研究进展

曾庆鹏,赵峻

(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:1999 年和 2004 年世界卫生组织(WHO)/国际肺癌研究协会(IASLC)肺癌组织学分类将大多数腺癌归于混合亚型,在指导临床方面存在局限性。同时,随着分子病理及靶向治疗的进展,过去的肺腺癌分类已无法适应目前的发展。2011 年 IASLC、美国胸科学会(American Thoracic Society,ATS)及欧洲呼吸学会(European Respiratory Society,ERS)联合多学科发表了关于肺腺癌国际多学科新分类。新分类实施以来,有关肺腺癌组织学亚型及临床特征、生存预后及分子生物学等的研究取得一定成果,为指导临床决策及研究开展提供了新的方向和目标。

主题词:肺腺癌;IASLC/ATS/ERS 分类;分子分型;个体化治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)05-0387-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.05.B001

Progress on Clinical Research of Lung Adenocarcinoma Subtypes Based on New International New Classification

ZENG Qing-peng,ZHAO Jun

(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:According to World Health Organization (WHO)/Association for the Study of Lung Cancer(IASLC) classification of lung cancer in 1999 and 2004,most adenocarcinomas were classified as mixed subtypes,which limited its role in clinical guidance. Meanwhile,with the development of molecular pathology and targeted therapy,the traditional classification of lung adenocarcinoma can not adapt to the current development. Therefore,a new classification of lung adenocarcinoma was published by an international multidisciplinary committee sponsored by IASLC,American Thoracic Society(ATS) and European Respiratory Society(ERS) in 2011. Since the implementation of the new classification,achievements have been made in the study of histological subtypes,clinical features,prognosis and molecular biology of lung adenocarcinoma,which provides new direction and target for guiding clinical decision-making and research.

Subject words:lung adenocarcinoma;IASLC/ATS/ERS classification;molecular subtype;individualized treatment

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤,发病率和死亡率呈逐年上升趋势。腺癌是肺癌最普遍的组织学类型,约占手术切除肺癌的 50%~70%^[1]。在过去几十年中,肺腺癌相关研究虽已经取得一定进展,但其生存率仍无明显提高。肺腺癌在影像学、放射学、病理学及分子生物学存在异质性,使其组织学分型存在一定困难。原来的肺腺癌分类,包括 1999 年以及 2004 年世界卫生组织(world health organization,WHO)/肺癌研究协会(international association for the study of lungcancer,IASLC)肺癌组织学分类,仅

由病理学家主导制定,缺乏多学科的融会和贯通,超过 90%浸润性肺腺癌被划入混合亚型,支气管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma,BAC)这一术语也存在许多混淆,对于指导临床治疗和评估患者预后存在局限性。近 10 年来,随着诊断技术的进步、分子生物学的研究进展以及肿瘤免疫治疗、分子靶向药物的进展,逐渐催生新的肺癌个体化治疗模式,因此亟待肺腺癌亚型有一个新的国际上普遍接受的标准。2011 年 IASLC、美国胸科学会(American thoracic society,ATS)和欧洲呼吸学会(European Respiratory Society,ERS)联合多学科发表了关于肺腺癌国际多学科新分类,为肺腺癌提供了统一的专业术语和多学科综合诊断标准^[2]。

通信作者:赵峻,主任医师,博士;中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科,北京市朝阳区潘家园南里 17 号(100021);
E-mail:drzhaojun@126.com

收稿日期:2018-03-27;**修回日期:**2018-07-31

1 新修订的肺腺癌 IASLC/ATS/ERS 分类

1.1 废除“细支气管肺泡癌(BAC)”这一诊断术语

1994 年和 2004 年 WHO 分类提出 BAC 的诊断,是基于组织形态学模式的一个概念,少有肺外转移,预后明显好于其他类型,囊括一系列沿肺泡壁生长,不同临床及肿瘤生物学特性的亚型,其中包括恶性程度高低不一的浸润性和非浸润性肺腺癌,例如术后 5 年生存率接近 100% 的微小浸润性腺癌和 3 年生存率低于 10% 的浸润性腺癌^[3]。这种无差别的分类方法给临床实践造成较大混乱。因此,2011 年 IASLC/ATS/ERS 新分类中废除了这一诊断术语,将大部分 BAC 归入原位腺癌的范畴,包含了 5 种不同亚型,包括原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸润性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)、附壁为主型浸润腺癌(lepidic predominant adenocarcinoma, LPA, 原非黏液型 BAC)、浸润性黏液腺癌(invasive mucinous adenocarcinoma, IMA, 原黏液型 BAC)和其他含少部分附壁生长成分的浸润腺癌^[4]。

1.2 引入原位腺癌、微浸润性腺癌新概念

原位腺癌(AIS)被定义为 $\leq 3\text{cm}$ 的孤立性纯附壁型无间质、血管或胸膜浸润腺癌,相当于原来的单纯型 BAC。AIS 与非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)一起归入肺腺癌的浸润前病变,为外科缩小肺实质切除范围提供了理论依据,但在手术切除标本中鉴别两者是比较困难的^[5]。MIA 同属局限性小腺癌($\leq 3\text{cm}$),以附壁生长方式为主,但与癌前病变不同的是伴有病变内 1 个或多个最大径 $\leq 0.5\text{cm}$ 浸润灶(包含腺癌的其他组织学亚型如腺泡、乳头、微乳头和/或实性),相当于原来的 BAC 伴局灶浸润。AIS 和 MIA 临床预后极好,手术完全切除术后 5 年无病生存率及无复发生存率可达 100%^[6]。新分类定义 AIS 和 MIA 大小为 $\leq 3\text{cm}$,但实际上多数 AIS 和 MIA 不超过 2cm,且有多项研究显示肿瘤 $\leq 2\text{cm}$ 早期肺癌行亚肺叶切除,其局部复发率和生存率与肺叶切除没有区别。所以 AIS 和 MIA 在临床上均可考虑行亚肺叶切除^[7]。

1.3 浸润性腺癌中不再使用混合亚型

浸润性腺癌指在肿瘤最大径范围内至少有一个肿瘤浸润区域的长径 $> 5\text{mm}$ ^[2],占手术切除肺腺癌的

70%~90%,其中约 80%由多种异质性的混合病理亚型组成,混合成分种类及含量在很大程度上影响了病理诊断的差异性。新分类推荐根据优势病理亚型组分进行分类,以定量方式提示各亚型含量,而不再笼统地归为混合亚型,同时也有专家推荐将非主要的,亚型成分 $> 5\%$ 的病理组分也按百分比形式在病理报告中描述^[5]。具体分类仍保留原分型中腺泡型(acinar predominant adenocarcinoma, ACI)、乳头型(papillary predominant adenocarcinoma, PAP)以及实体伴黏液分泌型(solid predominant adenocarcinoma with mucin production, SPA)3 个亚型,新增附壁为主型(lepidic predominant adenocarcinoma, LPA)及微乳头型(micropapillary predominant adenocarcinoma, MPA)。LPA 相当于原来的 $\geq 3\text{cm}$ 非黏液型 BAC,肿瘤形态类似 MIA,浸润的定义同 MIA,但至少要有 1 个浸润灶 $> 5\text{mm}$,或至少存在一处淋巴管、血管、胸膜侵犯或肿瘤坏死。LPA 相较其他亚型为主的浸润性腺癌,预后较好,I 期 LPA 的 5 年无复发生存率达 90%。MPA 最初出现在 2004 年 WHO 分类中,当时因无有效的数据支持未被作为独立的病理亚型,目前多数研究均提示该类型具有较强的侵袭和转移能力,预后差。Sánchez-Mora 等^[8]报道了微乳头为主型腺癌 I 期患者术后 5 年生存率仅为 54%,该亚型逐渐被作为独立分型正式确立。

1.4 浸润性腺癌变异型的调整

有关浸润性腺癌变异性,新分类保留了原胶样癌、胎儿型亚型,原黏液型 BAC 被重新定义为浸润性黏液型腺癌,即不符合 AIS 和 MIA 诊断的那部分黏液型 BAC(实际病灶 $> 3\text{cm}$,或浸润范围 $> 5\text{mm}$ 的黏液性 BAC)。将浸润性黏液型腺癌区别于非黏液腺癌,主要是因为两者在临床、影像学、病理学及基因方面有较大差异,特别是两者存在较强的组织学分子事件关联,浸润性黏液型腺癌中 KRAS 突变常见而少见 EGFR 突变,非黏液腺癌与之相反^[10]。新增肠型腺癌这一亚型,指形态学上类似肠道腺癌即高柱状管状或筛状腺癌,免疫学上表达至少一种结直肠癌的标记,如 CDX2、CK20 及 MUC2,此型需除外原发胃肠道肿瘤肺转移,其中细胞角蛋白 7(CK-7)持续阳性和甲状腺转录因子-1(TTF-1)表达可作为鉴别依据。

2 肺腺癌分子生物学与靶向治疗进展

2.1 EGFR 基因突变

EGFR 是肺腺癌中典型的驱动致癌基因, 该突变世界范围内流行程度目前尚难估计, 存在较大种族差异。数据显示, 白种人 EGFR 突变发生率 <20%, 亚洲人群发生率相对较高, 约 20%~40%, 而对非吸烟亚洲人群, 甚至突变发生率 >60%。李航等^[10]发现, 对于亚裔肺癌患者, 随着吸烟量的增加, EGFR 突变率呈递减趋势。EGFR 突变目前被认为是亚裔肺癌患者多见, 与吸烟无关的良好的预后因素。2003 年全球首个分子靶向药物吉非替尼上市, 被批准用于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的挽救性治疗。2009 年 IPASS 研究证明了在 EGFR 突变晚期肺癌患者中吉非替尼一线治疗的有效性, 宣告肺癌个体化分子靶向治疗时代的真正来临。2011 年 OPTIMAL 研究, 发现厄洛替尼相较化疗能延长 EGFR 阳性晚期肺癌患者的无进展生存期(13.1 个月 vs 4.6 个月, $P < 0.0001$)^[11], 两个临床试验均证明了 TKIs 对非 EGFR 突变患者的无效性, 基于 IPASS、OPTIMAL 等多项高级别临床证据, 相关指南推荐对晚期肺腺癌患者进行 EGFR 突变检测^[12]。同时, 口服 TKIs 的易管理性和低副作用率, 也为不能耐受化疗的 EGFR 突变晚期腺癌患者提供了最佳的支持治疗方法^[13]。

2.2 KRAS 基因突变

KRAS 突变在 NSCLC 中约占 30%, 与 EGFR 突变相反, 多见于白种人及吸烟人群^[14,15]。目前研究发现, KRAS 突变对预后的预测并无一致的临床意义, 至今尚未有临床有效的 KRAS 靶向治疗药物, 但 KRAS 突变会导致 EGFR-TKI 原发耐药性的发生^[16], 且 KRAS 突变与 EGFR 突变往往互斥(在同一肿瘤中几乎不会同时出现), 因此肺腺癌中的 KRAS 检测仍然重要, 可作为 EGFR-TKI 原发耐药性标志以及 EGFR 突变更为廉价的替代检测方式。

2.3 EML4-ALK 融合基因

ALK 融合基因突变的发生率仅占 3%~6%, 而在无吸烟史、EGFR/KRAS 突变全阴性的肺腺癌患者人群中, 发生率约 17.1%^[17]。克唑替尼(Crizotinib)是针对 ALK 突变的抑制剂, Bang 等于 2010 年 ASCO 大会上报道了一项纳入 82 例确诊 ALK 融合基因 NSCLC 患者的研究, 显示克唑替尼治疗客观有效率

达 57%, 6 个月 PFS 率为 72%, 其他早期研究也显示类似结果, 目前已成为 ALK 突变阳性的晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案^[18]。克唑替尼的继发耐药性也成为目前的研究热点, 迄今发现的机制主要包括 L1152R 和 L126M 突变、EGFR 激活和 ALK 融合基因扩增也有可能是发生继发耐药的原因^[19,20]。

2.4 基因状态与肺腺癌病理亚型

肺腺癌的基因状态与病理亚型密切相关, 如附壁为主型腺癌具有更高的 EGFR 突变率(47%~78%), 而浸润性黏液腺癌 EGFR 突变率却非常低(0~22%)^[21-24]。与此相反, 浸润性黏液腺癌几乎均有 KRAS 突变(80%~100%), 而附壁为主型非黏液腺癌与 KRAS 突变呈负相关^[5,25]。也有研究发现, EML4-ALK 突变与印戒细胞成分呈正相关^[26,27]。这些研究进一步揭示了肺腺癌多个基因突变中存在的互斥现象, 虽然目前并不能依据肺腺癌中主要的病理亚型预测基因状态, 但对于指导日常分子基因检测与临床治疗具有重要意义, 如 EGFR 突变目前被认为在浸润性黏液腺癌中缺失, 提示这一亚型患者利用酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)不能达到靶向治疗的目的, 但这些相关性频度和强度应该进一步评估。

3 肺腺癌病理亚型与预后

目前, 肺腺癌患者的预后仍不理想, 总体 5 年生存率不超过 20%, TNM 分期仍然是目前最重要的预后指标, 传统的病理分类对预后并没有指导意义。IASLC/ATS/ERS 肺腺癌新分类通过大量的临床数据对比, 揭示了肺腺癌的病理类型与预后的关系。Yoshizawa 等^[28]发表了关于肺腺癌亚型和预后关系的研究, 发现病理亚型是肺腺癌患者无病生存率的一项独立预测因素。此后, 新分类系统的预后价值也已在多项回顾性研究中被证实^[29-31]。该分类成为可以分割预后的一项独立预测因子。

表 1 总结了若干有关肺腺癌各亚型术后生存情况的临床研究结果。基于这些研究, 目前较为一致的结论是, 肺腺癌中 AIS 和 MIA 预后最好, 5 年生存率接近 100%。浸润性腺癌中附壁为主型预后也较好, 5 年 DFS 为 71%~94%, 腺泡型和乳头型预后次之, 其生存率在不同研究中差异较大, 5 年无病生存率(disease free survival, DFS)为 54%~87%, 实体型和

Table 1 Disease free survival and/or overall survival of patients with lung adenocarcinoma subtypes after 5-years operation

Study	N	DFS/OS(%)	AIS	MIA	LPA	ACI	PAP	MPA	SPA	IMA	Others	Subtypes	P
Yoshizawa (2011)	514	DFS	100	100	90	84	83	67	70	76	71	I A~I B	<0.001
Russell (2011)	210	OS	100	100	86	68	71	38	39	51	51	I A~III	<0.001
Gu (2013)	292	DFS	100	100	71.9	54.0	56.1	25.7	45.7	62.5	—	I A~IV	—
		OS	100	100	91.4	72.2	71.2	46.6	57.9	73.1	—		—
Yoshizawa (2013)	440	DFS	100	100	93.8	69.7	66.7	0	43.3	88.8	—	I A~III A	—
		OS	100	100	100	81.2	74.7	—	39.1	88.8	—		—
Yanagawa (2013)	191	DFS	100	100	94.9	89.7	85.4	—	54	—	—	I	<0.001
Tsuta (2013)	904	OS	98	—	93	6	74	62	58	76	—	I A~IV	—
Xu (2015)	274	DFS	—	—	91.7	87.2	78.7	72.0	61.1	—	—	I B	0.001
		OS	—	—	100	92.3	85.3	80.0	61.1	—	—		0.003
Murakami (2015)	347	DFS	100	100	99	82.4	80.8	33.3	73.6	—	—	I A	<0.001
		OS	100	100	100	84	89.8	100	78.6	—	—		0.010

DFS: disease free survival, OS: overall survival, AIS: adenocarcinoma in situ, MIA: minimally invasive adenocarcinoma, LPA: lepidic predominant adenocarcinoma, ACI: acinar predominant adenocarcinoma, PAP: papillary predominant adenocarcinoma, MPA: micropapillary predominant adenocarcinoma

微乳头型预后最差,这种预后相关性同样也体现在总生存率(overall survival, OS)中。在肿瘤复发方面, Hung 等^[32]研究表明,附壁为主型腺癌复发率低,而微乳头及实性腺癌患者复发率最高,并提示实性腺癌预示着更短的复发后生存时间,可能由于样本量较少,其中一些研究并未获得统计学差异,但根据不同亚型的预后进行危险度分层后,更易获得显著性差异。如 Yoshizawa 等^[28]将不同病理亚型根据 5 年 DFS 的差异划分成 3 个预后等级: AIS 和 MIA 划分为低危组,附壁为主型、乳头状为主和腺泡为主型腺癌划分为中危组,高危组则包括实体型、微乳头状型、IMA 和胶样型,据此发现低、中、高危组对应的 5 年 DFS 分别为 100%、84% 和 71% ($P<0.001$), 同样其他包括 Gu^[29]、Song^[33]在内的许多学者的研究也确认了上述结论。

新分型的意义不仅在于能提示预后,而且还在临床治疗的其他方面给予启示。有学者认为,基于观察到即使少量的微乳头成分也可能改变预后的事实,除了主要的病理亚型,浸润癌中的其他更具侵袭性的成分即使不占主体,也可能影响预后。再者,病理亚型和辅助化疗之间可能也存在相关性,有研究发现微乳头型及实体型腺癌的患者辅助化疗后可提高其 DFS ($P<0.001$),而腺泡型腺癌患者则无法从中获益 ($P=0.53$)^[34]。考虑到微乳头型可以预测较高转移可能,因此提示即使处于临床 I 期,肿瘤内带有侵袭性更强的组织类型患者可能需要更严格的辅助治疗^[35]。结合肺腺癌不同病理亚型的预后分层和影像病理特征,也有学者认为,新分类中不同亚型可能是

同一疾病的不同发展阶段。一般认为, AIS 由 AAH 发展而来,进而发展为侵袭性腺癌,而实性浸润成分越多,预后则越差,也决定着辅助治疗方式的选择。

4 肺腺癌病理亚型与淋巴结转移

新分类对不同肺腺癌患者生存期和复发率的预测价值,已在诸多研究中反复讨论,但其是否与肺腺癌淋巴结转移相关,目前尚无较多相关临床研究证据。Zhang 等^[36]回顾了 215 例肿瘤直径 $\leq 2\text{cm}$ 的非小细胞肺癌患者,病理类型为微乳头型及实体为主型腺癌的淋巴结转移率要比其他类型明显较高 (SPA/MPA vs PAP/ACI: 33.3% / 50% vs 17.9% / 14.7%), 同时多因素分析也提示病理亚型是 N0 转移的独立预测因子 ($P=0.008$), MIA、AIS 及附壁为主型腺癌均无淋巴结转移,提示肺腺癌病理亚型与淋巴结转移存在一定相关性。此后, Yu 等^[37]回顾性分析了 2268 例肺腺癌术后的患者也发现了类似的结果, SPA、MPA、PAP、ACI、LPA、MIA 及 AIS 淋巴结转移率分别为 47.6%、47.2%、18.9%、18.1%、0%、0% 和 0%。秦毅等^[38]研究结果也显示,微乳头及实体为主型腺癌是临床 I a 期腺癌的出现 N 分期上调的独立危险因素, Zhao^[39]、Yoshida^[40]等也获得相似结论。上述研究结果,对于肺腺癌临床治疗中手术方案的制定具有指导意义,对于那些分化较好的腺癌亚型(如 AIS、MIA 及 LPA),可以考虑行选择性淋巴结清扫术,进而缩小手术范围,可能会有更大获益。最近有

研究数据表明,一些非常早期的腺癌可能不需要淋巴结切除^[35]。限于有限的临床研究和较少样本量的回顾性分析,淋巴结转移与肺腺癌分类间相关性还有待进一步的临床研究加以证实。

5 肺腺癌新分型临床实践启示

5.1 外科视角

目前在肺癌治疗外科领域,肺叶切除和系统性淋巴结清扫目前仍是早期肺癌治疗的基石,这是基于Ⅰ~ⅢA期患者,肺叶切除较楔形、肺段切除可降低局部复发率以及系统性淋巴结清扫较淋巴结采样术可提高术后病理分期的准确性和延长患者生存两大循证医学证据。近年来,依赖影像学技术进步,磨玻璃样变(GGO)检出率明显提高,小孤立肺癌诊断率较前大幅提升,2011年肺腺癌新分类的提出,对AAH、AIS、MIA等一系列特殊腺癌亚型的分子生物学特征有了深刻认识,虽然限制性肺叶切除(包括肺楔形切除和解剖性肺段切除)的地位目前尚无前瞻性的研究数据予以支持,但在肺癌个体化外科治疗策略中看到一种趋势,限制性肺叶切除对于影像学诊断GGO(它们往往预示AIS和MIA)患者可能会达到等效存活^[35]。此外,侵袭性成分的存在(如微乳头亚型),多预示较差预后和更高的术后复发概率,因而限制性肺叶切除的选择应慎重,Nitadori等^[41]发现,含有5%比例微乳头成分的小肿瘤(2cm)患者在接受限制性切除治疗后,肿瘤复发风险明显增高(HR=3.11, $P=0.003$),提示在CT显示实体或部分实体结节时,如不能除外大量存在的微乳头成分,应慎重选择限制性亚肺叶切除^[42]。目前两项多中心Ⅲ期前瞻性随机对照临床试验(CALGB140503和JCOG0802)正在进行中,比较限制性肺叶切除术和肺叶切除术的优劣差异,我们期待早期肺癌在不久的将来会有手术术式的转变。

5.2 内科视角

在肺癌内科治疗领域,传统的一线辅助化疗方案仍以铂类为基础,近年来,新的肺癌治疗药物不断涌现,目前已有循证医学证据支持包括培美曲塞及贝伐单抗等具有明确疗效。Scagliotti等^[43]研究发现,腺癌是培美曲塞治疗有效强有力的预测因子,而鳞癌患者则无生存获益,证实了非小细胞肺癌治疗的

组织学依赖性,另外,Sandler等^[44]发现贝伐单抗应用于鳞癌患者会带来潜在致命出血风险。因此,培美曲塞及贝伐单抗被严格限定于非鳞癌患者的治疗中,两种药物治疗的组织类型适应性,有必要将非小细胞肺癌依据组织类型而进行亚型分类,而新分类的提出,势必会促成在肺癌诊疗中新的发现和进展。肺癌分子靶向药物治疗研究也方兴未艾,成为肺癌个体化治疗最具体而直接的体现。EGFR激活突变和ALK基因重排的患者分别显示出对EGFR-TKI(吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼)及ALK抑制剂(克唑替尼)具有极好的治疗反应,新分类也推荐对晚期肺腺癌患者检测EGFR和ALK突变状态,肺鳞癌通常不进行此基因检测(除非患者为非吸烟者)^[5],肺癌的组织学诊断在目前对于基因检测具有重要的筛选意义。近期又发现了一些与肺鳞癌相联系并能进行药物分子靶向治疗的位点,如FGFR1扩增及PI3K和DDR2突变等^[45]。

6 新分类仍有待完善

ASLC/ATS/ERS分类的提出是一里程碑事件,但其本身难免仍有一些不足,不能解决病理诊断的全部问题,有待完善之处主要集中在以下几方面:(1)新分类某些分型诊断标准值得讨论,如AIS和MIA的直径是否可以定义为 $\leq 3\text{cm}$ 仍需进一步的循证医学的数据佐证,因为临床上肿瘤直径达到3cm仍无发生浸润的AIS非常少见。同时,微浸润成分范围的测量选择0.5cm为界限是否合理,多浸润灶以最大浸润灶的最大径线作为量化指标是否值得商榷;(2)新分类内容复杂,易在病理学家间产生观察者间偏倚,针对LPA、MPA的区分最易产生混淆,所以新分类的可重复性目前仍存在问题;(3)新分类尚不能推荐任何明确的分级系统,组织结构分级相对于核分级的重要性有待解决,两者是否应纳入最佳的分级系统尚存争议;(4)临床观察到实性和微乳头亚型的存在,即使是非显著类型,往往也预示着较差预后和较高复发率,但新分类并未对它们所占权重对于预后的意义做更多讨论,也并不鼓励对非显著类型进行深入研究。当然,还有诸多其他有待解决的问题,需要更多的研究和探讨。

7 总结与展望

ASLC/ATS/ERS 分类是多学科协作的成果,对 WHO-2004 肺腺癌分类标准进行了重大改良,不仅涵盖了病理学的观点,还融入了分子生物学、放射学、肿瘤学和临床实践的重要进展,提供了更好的临床诊断与分类依据,在多方面对临床实践产生影响。我们相信,在不久的将来,肺癌的治疗将会以形态学为基础,结合临床、实验室指标、基因分子分型水平等各方面技术细化诊断、指导靶向治疗和准确判断预后,真正做到个体化治疗。新分类中肺癌诊断分类同时要求包括肿瘤内外科医生、病理学家、分子生物学家和放射学家真正发挥多学科协作的作用,在实践中发现问题,为新分类的完善和提高积累更多循证医学的资料。我们有理由相信,在未来几年里,在分子生物学、基因谱学、放射学、核医学、外科学和放射疗法以及化疗上的新进展可能会给肺腺癌的诊断和治疗方法带来更大变化。

参考文献:

- [1] Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese lung cancer registry study: prognosis of 13010 resected lung cancers[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(1):46-52.
- [2] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multi-disciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(2):244-285.
- [3] Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(Suppl 5):S537-S546.
- [4] Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(8):992-1001.
- [5] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 137(5):685-705.
- [6] Maeshima AM, Tochigi N, Yoshida A, et al. Histological scoring for small lung adenocarcinomas 2cm or less in diameter: a reliable prognostic indicator[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(3):333-339.
- [7] El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(2):408-415.
- [8] Sánchez-Mora N, Presmanes MC, Monroy V, et al. Micropapillary lung adenocarcinoma: a distinctive histologic subtype with prognostic significance. case series [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(3):324-330.
- [9] Wislez M, Antoine M, Baudrin L, et al. Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib[J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(2):185-191.
- [10] Li H, Pan Y, Li Y, et al. Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1):8-13.
- [11] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8):735-742.
- [12] Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(7):823-859.
- [13] Langer CJ. The "Lazarus Response" in treatment-naïve, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(9):1350-1354.
- [14] Mao C, Qiu LX, Liao RY, et al. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies[J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(3):272-278.
- [15] Subramanian J, Govindan R. Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(7):676-682.
- [16] Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib[J]. *PLoS Med*, 2005, 2(1):e17.
- [17] Kim HR, Shim HS, Chung JH, et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with non-small cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement[J]. *Cancer*, 2012, 118(3):729-739.
- [18] Kalemkerian GP. Running in place: the 20th anniversary of the nccn small cell lung cancer guidelines panel [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(6):704-706.
- [19] Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(18):6051-6060.
- [20] Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(120):120ra17.
- [21] Inamura K, Ninomiya H, Ishikawa Y, et al. Is the epider-

- mal growth factor receptor status in lung cancers reflected in clinicopathologic features? [J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(1):66–72.
- [22] Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features[J]. J Mol Diagn, 2007, 9(3):320–326.
- [23] Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(1):100–108.
- [24] Ji WC, Zhou Y, Liang S, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutation and histologic subtype of lung adenocarcinoma with stage I according to the new classification[J]. Tumor, 2017, 37(1):65–71. [纪雯川, 周悦, 梁珊, 等. I 期肺腺癌新分类组织亚型与 EGFR 突变的关系[J]. 肿瘤, 2017, 37(1):65–71.]
- [25] Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, et al. The correlation of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) classification with prognosis and EGFR mutation in lung adenocarcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98(2):453–458.
- [26] Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, et al. Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(8):1226–1234.
- [27] Nishino M, Klepeis VE, Yeap BY, et al. Histologic and cytomorphic features of ALK-rearranged lung adenocarcinomas[J]. Mod Pathol, 2012, 25(11):1462–1472.
- [28] Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases[J]. Mod Pathol, 2011, 24(5):653–664.
- [29] Gu J, Lu C, Guo J, et al. Prognostic significance of the IASLC/ATS/ERS classification in Chinese patients—A single institution retrospective study of 292 lung adenocarcinoma [J]. J Surg Oncol, 2013, 107(5):474–480.
- [30] Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, et al. New IASLC/ATS/ERS classification and invasive tumor size are predictive of disease recurrence in stage I lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(5):612–618.
- [31] Xu CH, Wang W, Wei Y, et al. Prognostic value of the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification in stage I B lung adenocarcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(10):1430–1436.
- [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 recurrence in completely resected stage I lung adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2013, 258(6):1079–1086.
- [33] Song Z, Zhu H, Guo Z, et al. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification in stage I lung adenocarcinoma patients—based on a hospital study in China[J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(11):1262–1268.
- [34] Brambilla E, Margust S, Le Teuff G, et al. Prognostic and predictive value of a new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in a pooled analysis of four adjuvant chemotherapy trials: a LACE-Bio study[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2014, 8(Suppl 2):O17.01.
- [35] Revannasiddaiah S, Thakur P, Bhardwaj B, et al. Pulmonary adenocarcinoma: implications of the recent advances in molecular biology, treatment and the IASLC/ATS/ERS classification[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(Suppl 5):S502–S525.
- [36] Zhang Y, Sun Y, Shen L, et al. Predictive factors of lymph node status in small peripheral non-small cell lung cancers: tumor histology is more reliable[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(6):1949–1954.
- [37] Yu Y, Jian H, Shen L, et al. Lymph node involvement influenced by lung adenocarcinoma subtypes in tumor size ≤ 3 cm disease: a study of 2268 cases[J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(11):1714–1719.
- [38] Qin Y, Tong Q, Yun PX, et al. Risk factors of nodal upstaging in clinical I a lung adenocarcinoma[J]. Chin J Lung Cancer, 2018, 21(6):463–469. [秦毅, 邱桐, 玄云鹏, 等. 临床 Ia 期肺腺癌 N 分期上调的危险因素[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(6):463–469.]
- [39] Zhao W, Wang H, Xie J, et al. A clinicopathological study of small lung adenocarcinoma 1cm or less in size: emphasis on histological subtypes associated with lymph node metastasis and recurrence[J]. Int J Surg Pathol, 2018, 26(1):4–11.
- [40] Yoshida Y, Nitadori JI, Shinozaki-Ushiku A, et al. Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2cm or less: impact on recurrence and clinical predictors[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 65(5):273–279.
- [41] Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, et al. Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(16):1212–1220.
- [42] Pass HI. Lung cancer, histologic stratification, and resection extent: something for surgeons to think about [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(16):1168–1169.
- [43] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies[J]. Oncologist, 2009, 14(3):253–263.
- [44] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(24):2542–2550.
- [45] Drilon A, Rekhman N, Ladanyi M, et al. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(10):e418–e426.