

病理类型不确定的晚期非小细胞肺癌的诊断、治疗及预后

赵雨薇,马锐

(辽宁省肿瘤医院,辽宁 沈阳 110042)

摘要:在个体化治疗来临时代,对存在驱动基因的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,靶向药物已成为目前的治疗趋势。而对于基因类型未明或野生型的患者,根据其病理类型指导治疗已是非小细胞肺癌治疗的共识。但在临床工作中,仍存在一群病理类型不确定的非小细胞肺癌(NSCLC-NOS)患者。NSCLC-NOS的诊断主要依靠形态学诊断及免疫组织化学染色方法。免疫组织化学染色方法的准确率相对较高,对NSCLC的分型更精确。关于NSCLC-NOS,目前靶向治疗的数据较少。对于NSCLC-NOS一线化疗方案研究较少,大多数试验在与其他病理类型的比较中,PFS及OS并不具有统计学意义。部分试验取得了PFS或OS数据上的获益,但均因样本量较小而无统计学差异。NSCLC-NOS是肺癌预后的独立不良因素。相较于其他病理类型的肺癌,NSCLC-NOS更具侵袭性。

关键词:NSCLC-NOS;诊断;治疗;预后

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)02-0119-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.02.A009

The Diagnosis, Treatment and Prognosis of Advanced Non-small-cell Lung Cancer-Not Otherwise Specific

ZHAO Yu-wei, MA Rui

(Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

Abstract: In the era of personalized treatment, targeted therapy has become the most possible option for advanced NSCLC patients with gene mutations. While for patients with wild-type gene or unknown type gene, there's an agreement among the oncologists that the treatment should be established based on pathological results. However, in clinical work, there's a certain group of patients who are pathologically diagnosed as NSCLC-NOS. So far, effective therapies for this kind of patients are few. This review has systematically elaborated the diagnosis and prognosis of patients with NSCLC-NOS as well as the efficacy of different therapies. The diagnosis of NSCLC-NOS is mainly based on morphology and immunohistochemistry, the latter technology has a higher diagnostic yield and is more accurate with respect to NSCLC subtyping. So far, few clinical trials aiming at targeted therapies of NSCLC-NOS have gained meaningful clinical outcomes. There are few studies about first-line chemotherapy for NSCLC-NOS. Among them, most studies demonstrate patients with NSCLC-NOS don't gain extended OS or PFS comparing with other pathological types. Still, some clinical experiments show numerically superior in OS and PFS, but the results don't reach statistical difference because of the small sample size. NSCLC-NOS is an independent prognostic factor for lung cancer, which predicts the poor outcomes of the patient.

Key words: NSCLC-NOS; diagnosis; treatment; prognosis

肺癌是癌症相关死亡的首要病因,其死亡率居各类恶性肿瘤首位。在中国,肺癌是第一大肿瘤,超过癌症总死亡率的20%^[1]。而非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者占肺癌总人口的80%,由于肿瘤具有隐匿性的特点,确诊时大约2/3

的患者已属于晚期^[2]。目前,以铂类为基础的双药化疗方案仍是晚期NSCLC患者的标准治疗方案^[3]。但随着个体化治疗的发展,靶向药物使存在基因突变的NSCLC患者生存期的延长成为可能。而对于基因类型未明或野生型的患者,临床医生也可以根据其明确的病理类型选择有针对性的治疗方案。但对于病理类型不确定的非小细胞肺癌(non-small-cell

收稿日期:2015-05-05;修回日期:2015-07-30

通讯作者:马锐, E-mail: marui2222@sina.com

lung cancer not otherwise specific, NSCLC-NOS) 患者,无论在治疗方案选择还是预后上,他们都获益甚微。本文就晚期 NSCLC-NOS 的诊断方式、治疗方法及预后作如下综述。

1 NSCLC-NOS 的诊断

1.1 NSCLC-NOS 病理学原因

NSCLC-NOS 是指一类不能进行病理分型的非小细胞肺癌。近年来,随着免疫组织化学染色方法(immunohistochemistry, IHC)的应用,一些从形态学上不能分辨出病理类型的 NSCLC-NOS 已可以确定分型。2009 年 OU 等^[4]分析了 175 298 例 NSCLC 患者的病理分型。发现在>80 岁老年人中 NSCLC-NOS 的诊断率高于其他年龄组,且用细胞学方法的诊断率要高于组织学方法($P<0.01$)。对于这一结果,OU 等认为医生在对高龄患者进行诊断时,更倾向于使用伤害性小的检查方法;而像细针穿刺细胞学检查等诊断方法取样不足,这在一定程度上影响了病理分型的准确性,导致 NSCLC-NOS 的诊出率升高。这一结论与 Coghlin 等^[5]在对气管镜所取病理标本的定量分析中得出的结论一致。2012 年 Da Cunha Santos 等^[6]回顾性分析 2001~2009 年由细针穿刺取得病理 602 例患者的病理结果,其中 168 例患者的病理类型为 NSCLC-NOS。这部分患者中有 23 例顺利进行了 IHC 检测得到病理分型。在 IHC 检测成功的 145 例中,106 例病理样本中出现了细胞团块,这阻碍了 IHC 检测。Da Cunha Santos 等认为在这些产生细胞团块的病理样本中,只有少数有足够的肿瘤细胞可用于 IHC 检测,大部分样本中找不到肿瘤细胞或肿瘤细胞数太少。而在另一项研究中,Occque 等^[7]在比较免疫组化与普通染色对 NSCLC 分类的准确性时,对出现 NSCLC-NOS 的原因又做出了另一种解释。他们发现在应用免疫组化染色后鳞癌的诊断率并没有提高,而腺癌的诊断率却明显上升。这提示腺癌具有一定的细胞异质性;且仅凭借形态学,病理学家对于低分化的肿瘤很难进行确定的病理分型。所以 Occque 等认为即使在大体标本上,腺癌的细胞异质性和肿瘤低分化也是导致出现 NSCLC-NOS 的原因之一。无独有偶,Righi 等^[8]在研究形态学与 IHC 在 NSCLC-NOS 诊断上的差异时发现,

NSCLC-NOS 的细胞中未见 TTF-1 表达,且其他标志物的表达程度也不尽相同,未发现有强阳性的标志物表达,这更加证明了细胞异质性是 NSCLC-NOS 难以诊断的原因之一。

由此我们不难得出结论,导致 NSCLC-NOS 这一病理类型出现的原因有以下三点:(1)获得的组织样本过少,或是样本中存在细胞团块,影响了 IHC 的检测质量;(2)肿瘤细胞异质性;(3)部分肿瘤的低分化。

1.2 NSCLC-NOS 诊断方法

1.2.1 形态学诊断

形态学是诊断 NSCLC-NOS 最基本的方法,但目前有数据表明其准确性仍值得商榷。Rekhtman 等^[9]通过形态学的方法在 165 例肺癌患者中确诊 146 例患者的病理类型,准确率达 96%。形态学上不能确诊的患者 14 例通过 IHC 确定分型,准确率达 100%。另有 5 例患者由于样本量较少不能确诊被归入 NSCLC-NOS。Rekhtman 等认为形态学是诊断 NSCLC 的基础,但其准确性逊于 IHC。通过联合 IHC 诊断可以降低 NSCLC-NOS 的诊出率。这与 Righi 等的研究结果一致。Righi 等发现其所在的研究中心有 36% 肺癌患者通过形态学诊断不能进行病理类型的划分,故诊断为 NSCLC-NOS。另外 64% 患者单凭形态学可以准确地诊断为鳞癌或腺癌。而这 36% 患者在经过 IHC 后,NSCLC-NOS 诊断率下降至 14%,说明形态学诊断对某些 NSCLC-NOS 的分型仍不够敏感,需要进一步检测^[8]。

曾经,形态学作为肺癌病理诊断的重要一环可以明确地区分小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)与 NSCLC。由于 SCLC 独特的细胞形态学特点、进展迅速的病程及对于诊断速度的高要求使得形态学诊断对 SCLC 的意义大于 NSCLC^[10]。

在鳞癌切片中,可以在光镜下看到有角化或存在细胞间桥的癌细胞。而腺癌在形态学上是以癌组织腺样分化为特征,形成了分化成熟的腺泡样、乳头样或管状结构。NSCLC-NOS 之所以在形态学上不能进行分类,无疑是源于其增生结构不典型或组织过少,并不能被归于任何一类肺癌亚型。现阶段,我们只有依靠更先进的染色技术明确 NSCLC-NOS 的诊断。

1.2.2 免疫组织化学染色诊断

目前已有多项研究报道了 IHC 在 NSCLC-NOS

诊断中的广泛应用。这些研究普遍认为通过 IHC 可以将分化程度差、难以进行的分类的 NSCLC-NOS 重新进行分型,且准确率较高。Zhao 等^[11]在一项纳入 48 例低分化 NSCLC 患者的研究中发现:对 p63、CK5/6、TTF-1 以及 napsin A 进行检测可使 NSCLC-NOS 继续分型。Loo 等^[12]认为使用 AB/PAS 染色联合 p63 的检测是区分鳞癌与非鳞癌最有效的方法,而 AB/PAS 染色联合 TTF-1 的检测则是诊断腺癌的最好方法。使用 AB/PAS 染色联合 TTF-1 与 p63 检测可使诊断的准确率达到 86%,且 NSCLC-NOS 的诊出率也降低至 7%。这一结论与 Nicholson 等的研究结果相近。其在光镜下对 32 例小标本进行病理分型后,有 17 例(53%)确诊为 NSCLC-NOS;但在使用 PAS 染色联合 TTF-1、p63、CK-5/6 测定后只有 6 例(19%)未被确诊^[13]。2013 年 Collins^[14]在一项研究超声引导下的细针穿刺(endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration,EBUS-FNA)与 IHC 联合影响 NSCLC 患者确诊率的实验中发现:在对 napsin A、TTF-1、p63 和 CK5/6 进行染色时,NSCLC-NOS 这一病理类型对 4 种标志物的抗体均无反应活性,其某些区域虽存在可疑染色,但这些染色区域仍不能使样本得以具体的分类。这一发现支持 IHC 对 NSCLC-NOS 的诊断作用,但同时提示 NSCLC-NOS 是一种诊断困难的病理类型。

以上研究提示 IHC 在 NSCLC-NOS 诊断中的特异性及敏感度高于形态学诊断,这也成为 NSCLC-NOS 患者不断减少的原因。更值得我们注意的是,真正不能进行病理分型的 NSCLC-NOS 对 TTF-1 等 4 种标志物的抗体均无反应性,这可能成为日后确诊 NSCLC-NOS 的依据。

1.2.3 分子学诊断

分子学诊断方法包括 DNA 提取、miRNA 分析、荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization,FISH)检测等。但上述几种方法在 NSCLC-NOS 的诊断上并没有太多的实验数据。

2 NSCLC-NOS 的治疗

2.1 NSCLC-NOS 的靶向治疗

目前对于晚期肺癌患者,靶向治疗已成为临床研究与应用的热点。肺癌的靶向治疗包括表皮生长

因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor,EGFR-TKI)、以肿瘤血管生成成为靶点的治疗、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)抑制剂等,但针对 NSCLC-NOS,相关靶向治疗的研究并不多见。

2.1.1 EGFR-TKI 在 NSCLC-NOS 中的应用

现阶段学者们陆续报道了对 EGFR 突变发生率的研究,但 EGFR-TKI 在 NSCLC-NOS 中的应用仍然少见。这可能是由于该病理类型中 EGFR 突变率较低,导致 EGFR-TKI 治疗效果减弱。Leary 等^[15]在一项针对 152 例患者 EGFR 基因状态的研究中发现:EGFR 突变在不吸烟的女性腺癌患者中多见,这与之前的报道结论吻合。而在 NSCLC-NOS 这类分化程度较低的肿瘤中未发现 EGFR 基因的突变。Schmid-Bindert 等在研究三种微创取样方法对于分子检测的影响时纳入了 106 例样本,其中腺癌 49%、鳞癌 38%、NSCLC-NOS 14%。EGFR 突变率在腺癌中为 40.8%,明显高于鳞癌的 7.9%和 NSCLC-NOS 的 14.3%,且差异有统计学意义^[16]。两组在 NSCLC-NOS 中 EGFR 的突变率上存在差异,原因可能是两组所用的取样方式与测序方法不同。Leary 等使用气管镜取样,主要通过普通测序法及 ARMS (amplification refractory mutation system) 法检测 EGFR 突变。而 Schmid-Bindert 等使用的是 DNA、RNA 采集率相对较高的 EBUS-TBNA 法,且在测序时使用 Taqman 探针联合 PCR (Polymerase chain reaction) 以减少 DNA 及 RNA 在组织浸泡过程中降解。上述因素均可影响 NSCLC-NOS 中 EGFR 基因的突变率。

总体来说,目前关于 EGFR 检测在 NSCLC-NOS 患者中应用的报道较少。基于此,EGFR-TKI 在 NSCLC-NOS 患者中的使用更是缺乏大型的临床数据。所以,EGFR-TKI 在 NSCLC-NOS 中的作用值得我们日后重点关注与研究。

2.1.2 抗肿瘤血管生成药物在 NSCLC-NOS 中的应用

抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的单克隆抗体贝伐单抗目前在晚期肺癌患者中有良好的应用。贝伐单抗的主要不良反应为出血事件,尤其在鳞癌患者中更为常见。贝伐单抗主要用于非鳞癌患者。现阶段没有足够证据支持贝伐单抗在 NSCLC-NOS 中的应用。在一项前瞻性研究中,Sandler 等将 878 例晚期 NSCLC 患者

随机分入 PC 组(紫杉醇 200mg/m²,d₁,卡铂 AUC=6,d₁,q3w)和 PCB 组(紫杉醇 200mg/m²,d₁,卡铂 AUC=6,d₁,贝伐单抗 15mg/kg,d₁,q3w)。对两个治疗组中 NSCLC-NOS 与其他病理类型患者的 OS 及 PFS 进行对比,发现相对于 PC 组,PCB 组中 NSCLC-NOS 患者的 OS 并无获益,PFS 虽在数据上优于 PC 组(5.7 个月 vs 4.7 个月),但结果并无统计学差异。而在不良反应方面,NSCLC-NOS 患者出现重度出血事件的比例高于其他病理类型^[17]。

由于没有其他大型研究的数据,我们很难判断贝伐单抗在 NSCLC-NOS 治疗上的利弊。要想进一步明确贝伐单抗在其治疗上的有效性依然需要更多临床研究的支持。

2.1.3 ALK 抑制剂在 NSCLC-NOS 中的应用

对 ALK 基因在 NSCLC-NOS 中的表达与 ALK 抑制剂在 NSCLC-NOS 中的应用至今研究很少。临床试验数据较少,ALK 突变率较低都是导致这一空白的原因,但也提示这可以作为今后研究的方向。

2.2 化疗方案对晚期 NSCLC-NOS 的治疗效果

现阶段并没有仅针对 NSCLC-NOS 这类病理类型患者化疗方案安全性及有效性的临床分析,但我们仍可以从一些临床试验中了解一线化疗方案对 NSCLC-NOS 这一亚组的影响。

Kelly 等^[18]在研究不同化疗方案对不同病理类型的有效性时,对 4 组临床试验的数据(S9308, S9509, S9806 和 S0003)进行了回顾性分析。入组 1146 例患者接受了抗微管类药物(紫杉醇或长春瑞滨)联合铂类的方案作为一线治疗。腺癌、鳞癌、大细胞癌及 NSCLC-NOS 患者的中位 OS 分别为 8.5 个月、8.4 个月、8.2 个月和 9.6 个月,中位 PFS 分别为 4.2 个月、4.3 个月、4.3 个月和 4.6 个月。NSCLC-NOS 患者的 PFS 及 OS 在数值上优于其他病理类型,但各病理类型的 OS 及 PFS 无统计学差异。在另外一项由 Hoang 等^[19]发表的回顾性分析中,1139 例患者分别接受了顺铂联合紫杉醇,顺铂联合吉西他滨,顺铂联合多西他赛,卡铂联合紫杉醇四种一线化疗方案;但各病理类型(小细胞肺癌、腺癌、大细胞癌及 NSCLC-NOS)的中位 PFS 及中位 OS 均未见统计学差异。2013 年 Socinski 等^[20]在一项 III 期随机对照试验中,将 1052 例患者随机分入白蛋白结合紫杉醇联合卡铂组(白蛋白结合紫杉醇 100mg/m²,d_{1,8,15},卡铂 AUC=6,d₁,q3w)和紫杉醇联合卡铂组(紫杉醇

200mg/m²,d₁卡铂 AUC=6,d₁,q3w)。病理类型为 NSCLC-NOS 患者 62 例,试验组(n=29)在接受白蛋白结合紫杉醇联合卡铂方案治疗后,中位 PFS 达 6.4 个月,对照组(n=33)中位 PFS 为 4.3 个月。试验组客观缓解率(ORR)达 24%,而对照组为 15%。但由于样本量太小,PFS 及 ORR 均未见统计学差异(P 值分别为 0.162 及 0.372)。在 Scagliotti 等^[21]进行的一项 III 期非劣效的随机临床试验中,1725 例晚期肺癌患者被随机分入培美曲塞联合顺铂组(n=862,培美曲塞 500mg/m²,d₁,顺铂 75mg/m²,d₁,q3w)和吉西他滨联合顺铂组(n=863,吉西他滨 1250mg/m²,d_{1,8},顺铂 75mg/m²,d₁,q3w)。亚组分析结果显示,肺癌患者的病理类型对患者的生存期有影响(P<0.05)。对于腺癌(n=847)及大细胞癌(n=153)患者,培美曲塞联合顺铂组的 OS 均优于吉西他滨联合顺铂组(腺癌 OS:12.6 个月 vs. 10.9 个月,大细胞癌 OS:10.4 个月 vs. 6.7 个月)(P 值均为 0.03)。而对于鳞癌患者(n=473)吉西他滨联合顺铂组的 OS 优于培美曲塞联合顺铂组(10.8 个月 vs 9.4 个月,P=0.05)。对于 NSCLC-NOS 患者(n=252),培美曲塞联合顺铂组和吉西他滨联合顺铂组 OS 分别为 8.6 个月和 9.2 个月,两组 OS 并无统计学差异。

综上所述,针对病理类型为 NSCLC-NOS 的患者,我们并没有发现能够显著性延长患者生存期的化疗方案。一线化疗方案对 PFS 及 OS 的获益上都收效甚微,这也间接提示我们 NSCLC-NOS 是一种预后较差的肿瘤类型。

3 NSCLC-NOS 病理类型对预后的影响

目前,在有关于 NSCLC-NOS 病理类型与预后的研究中,大部分学者认为 NSCLC-NOS 是不良预后的独立因素。Hsiao 等^[22]回顾性地分析了 332 例肺癌患者在 CT 引导下病理穿刺的结果,其中有 5.7%患者病理类型为 NSCLC-NOS。单因素分析表明肿瘤低分化与 NSCLC-NOS 的诊断明显相关性(OR=8.45,95%CI:2.51~28.49,P=0.001),多因素分析进一步显示 NSCLC-NOS 是一类病理分化较差,对药物敏感性差,且更具侵袭性的肿瘤(校正 OR 值为 6.17,95%CI:1.62~23.55)。这与 OU 等得出的结论一致。病理类型为 NSCLC-NOS 的患者 5 年生存率和

中位 OS 为所有病理类型中最低, 分别为 5.8% 和 5 个月, 而支气管肺泡癌、腺癌、鳞癌和大细胞癌患者 5 年生存率和中位 OS 分别为 39.0%、36 个月; 13.8%、8 个月; 13.3%、9 个月; 9.7% 和 6 个月^[4]。Righi 等^[23]在对 224 例晚期肺癌患者 (67% 腺癌, 33% NSCLC-NOS) 的免疫表型进行分析后发现: IHC 将 NSCLC-NOS 患者的免疫表型分为几种类型: 43.2% 患者有腺癌基因表型 (或称为 NSCLC-NOS 倾向于腺癌组), 10.8% 患者有鳞状细胞癌基因表型, 而 46% 患者的基因表型缺少分化特征, 不能进一步分类。生存曲线分析发现在形态学上确诊为腺癌的患者与 NSCLC-NOS 倾向于腺癌的患者在生存期上无显著性差异, 但缺少分化特征的 NSCLC-NOS 组患者的 PFS、OS 都相对较低, 且差异有统计学意义 (P 值均 <0.0001)。Pelosi 等^[24]同样用 IHC 检测了 145 例形态学上已经确诊的晚期 NSCLC 患者的病理类型, 发现 NSCLC-NOS 这种病理类型的肺癌更倾向于实体肿瘤的生长模式, 肿瘤细胞生长方式更紧密, 无腺体结构, 是一种具有破坏性的病理类型。

由此, 我们可以认为 NSCLC-NOS 这一病理类型是肺癌预后的不良因素, 其病理上低分化的特点被认为是具有侵袭性的表现。

4 小 结

NSCLC-NOS 的诊断主要依靠形态学诊断及 IHC, 而后的准确率相对较高, 对 NSCLC 的分型更精确, 这也使得目前被确诊为 NSCLC-NOS 的患者数逐渐减少。对 NSCLC-NOS, 目前靶向治疗的数据较少, 值得我们进一步研究。对于 NSCLC-NOS 一线化疗方案研究较少, 大多数临床试验在与其他病理类型的比较中, PFS 及 OS 并不具有统计学意义。部分临床试验取得了 PFS 或 OS 数据上获益, 但均因样本量较小而无统计学差异。NSCLC-NOS 是肺癌预后的独立不良因素。相较于其他病理类型的肺癌, NSCLC-NOS 更具侵袭性。由此可见, 在 NSCLC-NOS 的诊断与治疗方面我们仍然有许多需要探索的领域, 值得我们进一步关注与研究。

参考文献:

[1] Zheng QQ, Mao WM, Zhang YP, et al. Research on early

diagnosis and individualized treatment of lung cancer [J]. China Cancer, 2013, 22(10): 784-788. [郑秋青, 毛伟敏, 张沂平, 等. 肺癌早期诊断及个体化治疗研究 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22(10): 784-788.]

- [2] Li HJ, Qi YF, Li XR. The treatment strategies of advanced non-small cell lung cancer [J]. China Cancer, 2014, 23(8): 670-673. [李慧杰, 齐元富, 李秀荣. 晚期非小细胞肺癌治疗策略 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(8): 670-673.]
- [3] Spigel DR, Anthony Greco F, Waterhouse DM, et al. Phase II trial of ixabepilone and carboplatin with or without bevacizumab in patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2012, 78(1): 70-75.
- [4] Ou SH, Zell JA. Carcinoma NOS is a common histologic diagnosis and is increasing in proportion among non-small cell lung cancer histologies [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2009, 4(10): 1202-1211.
- [5] Coghlin CL, Smith LJ, Bakar S, et al. Quantitative analysis of tumor in bronchial biopsy specimens [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2010, 5(4): 448-452.
- [6] Da Cunha Santos G, Lai SW, Saiegh MA, et al. Cyto-histologic agreement in pathologic subtyping of non small cell lung carcinoma: review of 602 fine needle aspirates with follow-up surgical specimens over a nine year period and analysis of factors underlying failure to subtype [J]. Lung Cancer, 2012, 77(3): 501-506.
- [7] Ocque R, Tochigi N, Ohori NP, et al. Usefulness of immunohistochemical and histochemical studies in the classification of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in cytologic specimens [J]. American Journal of Clinical Pathology, 2011, 136(1): 81-87.
- [8] Righi L, Graziano P, Fornari A, et al. Immunohistochemical subtyping of nonsmall cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology [J]. Cancer, 2011, 117(15): 3416-3423.
- [9] Rekhtman N, Brandt SM, Sigel CS, et al. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2011, 6(3): 451-458.
- [10] Wang HP, Zhang L, Liang ZY. The meaning of cytopathology in the diagnosis of lung cancer [J]. Chin J Pathol, 2013, 42(11): 726-728. [王汉萍, 张力, 梁智勇. 正确看待细胞病理学在肺癌诊断中的意义 [J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(11): 726-728.]
- [11] Zhao W, Wang H, Peng Y, et al. Np63, CK5/6, TTF-1 and napsin A, a reliable panel to subtype non-small cell lung

- cancer in biopsy specimens [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7):4247–4253.
- [12] Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, et al. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010, 5(4): 442–447.
- [13] Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis[J]. *Thorac Oncol*, 2010, 5(4):436–441.
- [14] Collins BT. Endobronchial ultrasound fine-needle aspiration biopsy of pulmonary non-small cell carcinoma with subclassification by immunohistochemistry panel[J]. *Cancer Cytopathology*, 2013, 121(3): 146–154.
- [15] Leary AF, Castro DG, Nicholson AG, et al. Establishing an EGFR mutation screening service for non-small cell lung cancer-Sample quality criteria and candidate histological predictors [J]. *European Journal of Cancer*, 2012, 48(1): 61–67.
- [16] Schmid-Bindert G, Wang Y, Jiang H, et al. EBUS-TBNA provides highest RNA yield for multiple biomarker testing from routinely obtained small biopsies in non-small cell lung cancer patients - a comparative study of three different minimal invasive sampling methods[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):1–6.
- [17] Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in eastern cooperative group study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010, 5(9):1416–1423.
- [18] Kelly K, Chansky K, Mack PC, et al. Chemotherapy outcomes by histologic subtypes of non-small-cell lung cancer; analysis of the southwest oncology group database for antimicrotubule-platinum therapy [J]. *Clinical Lung Cancer*, 2013, 14(6):627–635.
- [19] Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, et al. Does histology predict survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with platin-based chemotherapy? an analysis of the eastern cooperative oncology group study E1594 [J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(1):47–52.
- [20] Socinski MA, Okamoto I, Hon JK, et al. Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Annals of Oncology*, 2013, 24(9):2390–2396.
- [21] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(21):3543–3551.
- [22] Hsiao SH, Chuang CL, Lee CM, et al. Suitability of computed tomography-guided biopsy specimens for subtyping and genotyping of non-small-cell lung cancer.[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2013, 14(6):719–725.
- [23] Righi L, Vavala T, Rapa I, et al. Impact of non-small-cell lung cancer-not otherwise specified immunophenotyping on treatment outcome [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014, 9(10):1540–1546.
- [24] Pelosi G, Haspinger ER, Bimbat M, et al. Does immunohistochemistry affect response to therapy and survival of inoperable non-small cell lung carcinoma patients? a survey of 145 Stage III–IV consecutive cases[J]. *International Journal of Surgical Pathology*, 2014, 22(2):136–148.