

非小细胞肺癌活检标本的细胞组织学亚型分类进展

Research Progress in Histological Subtypes with Biopsied Specimens in NSCLC
ZHANG Li-xian, WANG Hui-ping

章丽仙¹ 综述, 王慧萍² 审校

(1. 淳安县第一人民医院, 浙江 杭州 311700;

2. 浙江大学附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

摘要: 非小细胞肺癌(NSCLC)的组织学亚型影响肺癌患者的临床疗效和预后。越来越多的临床医生依据病理组织学亚型选择治疗方案, 因此对 NSCLC 的病理诊断提出了新的要求和挑战。全文就 NSCLC 活检标本的组织学亚型的分类标准进展作一综述。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 组织学亚型; 小活检标本

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)06-466-04

肺癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一, 在世界范围内发病率列恶性肿瘤第 5 位, 死亡率居肿瘤之首^[1,2]。目前根据分化程度和形态特征将肺癌分为两大类, 即小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC), 后者包括三个亚型: 鳞状细胞癌(鳞癌)、腺癌和大细胞癌^[3]。不同组织亚型在流行病学、生物学特征、病理形态特点以及临床表现上有较大差异, 比如某些特定基因 *K-ras* 和表皮生长因子受体(EGFR)的突变几乎只存在于腺癌而不存在于鳞癌^[4], 基因表达谱研究也证明了腺癌有不同于鳞癌的 mRNA 表达模式^[5,6]。但在过去, 这些差异常被忽视, 这也是半个世纪以来肺癌治疗效果裹足不前的重要原因之一。

近年来越来越多的临床试验研究表明, NSCLC 组织学亚型与临床治疗具有密切的关系, 对临床治疗决策有重要的指导作用。培美曲塞治疗非鳞癌患者的生存率显著高于鳞癌患者^[7-9]; 贝伐单抗治疗的主要副作用——晚期肺癌大出血, 与鳞癌组织学类型, 肿瘤坏死空洞形成和肿瘤邻近大血管有关^[10]; EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)对 EGFR 突变的腺癌更有效; ALK 激酶抑制剂在体内和体外都对 *EML4-ALK* 融合基因阳性的 NSCLC 有效, 而 *EML4-ALK* 几乎只存在于腺癌中^[11]。

因此, 区分 NSCLC 组织学亚型对肺癌患者治疗

收稿日期: 2012-04-25

策略的选择十分重要。病理医生有义务对 NSCLC 进行正确的亚型分类, 以使现有的临床数据更具科学性和可靠性, 为患者选择最佳的治疗方案和预后预测提供更准确的依据。

1 NSCLC 亚型的 WHO 分类

2004 年世界卫生组织(WHO)颁布了临床病理诊断中 NSCLC 亚型分类法^[3]。分类主要依据手术切除标本的肿瘤组织切片的形态特点。鳞癌主要表现为细胞角化和细胞间桥, 而腺癌则主要表现在腺泡状、乳头状、贴壁或实性生长方式等方面。在排除鳞癌、腺癌或小细胞癌后, 才诊断为大细胞癌。WHO 分类法虽然对手术切除标本中的主要组织类型的细胞学特征进行了描述, 但没有确切定义在小活检及细胞学标本中如何区分 NSCLC 亚型。有研究表明, 约 63% 的 NSCLC 可以通过小活检, 45% 的 NSCLC 可以通过细胞学标本获得准确的亚型分类^[12]。

2 小活检和细胞学标本的 NSCLC 亚型分类标准

肺癌组织的异质性干扰小活检标本的诊断。约 5% 的腺癌有鳞状分化, 15% 的鳞癌会呈现出腺体分

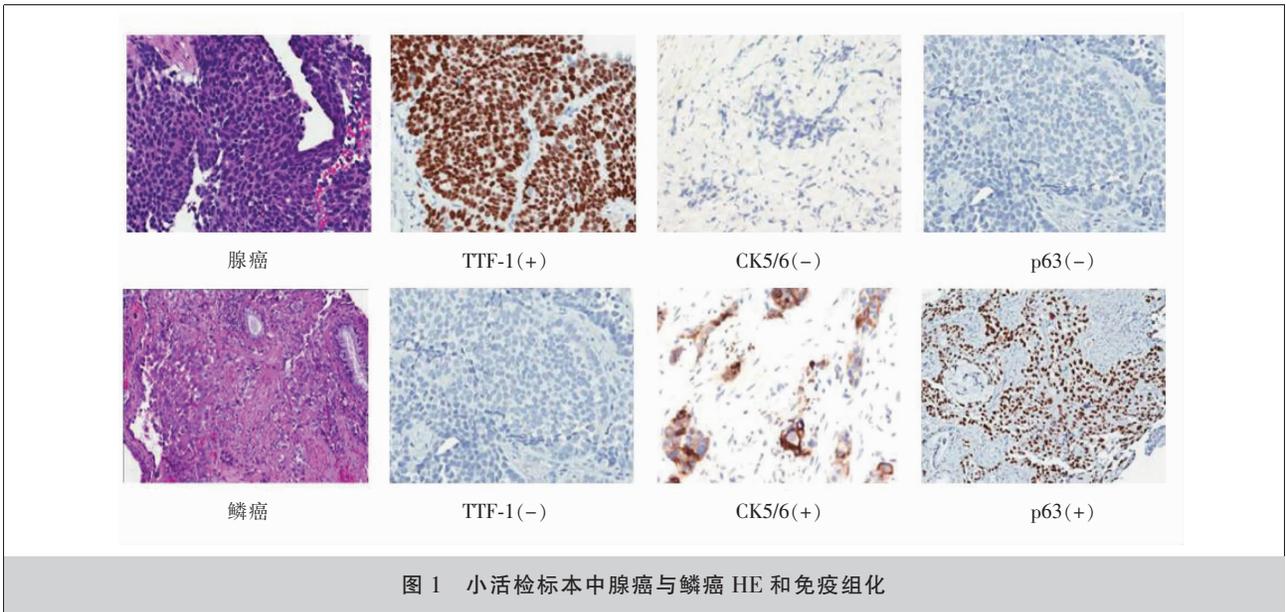


图1 小活检标本中腺癌与鳞癌 HE 和免疫组化

化^[13]。肿瘤异质性为小活检标本的肿瘤形态分类和分子鉴定带来一定的潜在干扰。如果所有分类标准尝试后,仍不能确定是哪一种亚型,若条件允许,可以尝试进一步活检。若小活检或细胞学标本显示只有分化差的癌成分,仍不应诊断为大细胞癌,可诊断为“非小细胞肺癌—组织类型不明确型 (NSCLC-NOS)”,这样使组织学类型不确定的一类肿瘤的相关信息能够成为影响临床决策的因素。活检确诊为 NSCLC-NOS 的手术切除标本病理检查显示,约 55% 的肿瘤是腺癌,只有少数是大细胞癌^[13]。同样,当小活检或细胞学标本诊断为细支气管肺泡癌 (BAC) 时,浸润性成分不能除外,需待完整手术切除标本的病理检查明确是否有浸润^[3,14]。由于 BAC 的预后良好,因此区分 BAC 与浸润性腺癌十分重要^[14]。

当 NSCLC 的组织形态学特征不明显时,不易通过光学显微镜进行亚型区分,可以采用免疫组化方法检测各种免疫标记在 NSCLC 亚型中的表达情况来区分亚型。大多数肺腺癌表达细胞角蛋白 7 (CK7) 和甲状腺转录因子-1 (TTF-1),少数表达角蛋白^[15-18],大约 30% 表达 p63^[19]。相反,鳞癌通常表达 CK5/6 及 p63,而不表达 TTF-1 和 CK7^[16,20]。见图 1。

研究证据表明,免疫组织化学染色与黏蛋白染色可提高非小细胞肺癌分型的诊断准确率 (图 2)。对于区别鳞癌和腺癌,p63、CK5/6 和 TTF-1 具有相当高的敏感性和特异性,不仅适用于形态学观察,也适用于手术切除标本的组织分类^[21-23]。在细胞学涂

片上,p63 免疫组化检测 NSCLC 鳞状分化的敏感性较高^[24]。最近,Lo 等^[25]提出鉴别腺癌和鳞癌的最有效染色方法是 p63 和 CK5/6,和 TTF-1、黏蛋白染色 (DPAS 或者阿尔辛蓝/PAS) 相结合。这种方法能检测出 73% 的支气管组织切片检查^[25]和 65% 的小活检以及仅基于形态学划分为 NSCLC-NOS 的细胞学检查。尽管如此,仍然有相当比例的病例不能被分类。TTF-1 和黏蛋白染色的组合对腺癌的预测具有中等敏感性 (69%) 和优良特异性 (97%)^[25]。还有一些研究显示,TTF-1 和 CK7 免疫组化在支气管活检

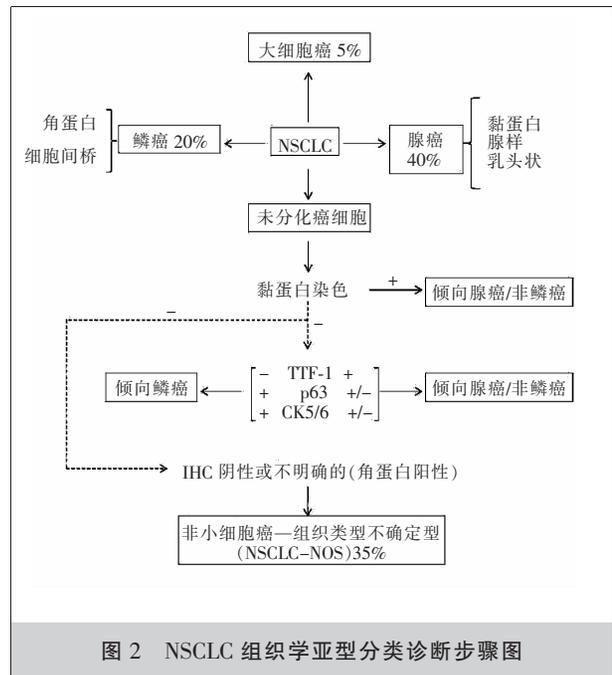


图2 NSCLC 组织学亚型分类诊断步骤图

标本中有助于未分化肿瘤的亚型分类^[26]。重要的是,没有任何单一的标记或染色对 NSCLC 亚型分类完全敏感或特异,因此诊断需依据具体 HE 形态和临床特点进行分析。在小活检标本中,除非免疫组织化学染色具有明确的、可靠的 NSCLC 分类证据,仍然应报告为“未分化 NSCLC,倾向鳞癌或腺癌”。

3 展 望

长期以来,肺癌的组织分类标准主要由病理学家主导制定,但对于 NSCLC 中最常见的组织学亚型——腺癌,2004 年修订的 WHO 分类标准仅简单介绍了其相关的遗传学内容,而在过去的 8 年中,肺癌研究的进展主要集中在腺癌这一亚型上。这些研究成果涉及临床肿瘤学、分子生物学、病理学及影像学等多个领域。故仅基于病理学的肺腺癌分类标准已无法适应多学科参与的个体化治疗模式。在此背景下,国际肺癌研究学会(IASLC)、美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)联合推出了肺腺癌的国际多学科分类新标准,这将对肺癌的临床实践及转化性研究产生重大影响。

新的肺腺癌分类标准首次提出了分别适用于手术切除标本、小活检及细胞学的分类方法。大约 70% 的肺癌是以小活检和细胞学为诊断依据的,因此新分类标准提供了较详细的针对小活检和细胞学标本的指引。新分类标准并不完美,在小活检和(或)细胞学标本中,10%~30% 仍被诊断为 NSCLC-NOS。但在常规诊断和临床研究中,新分类包含了分子学及病理学内容,提供了统一的与肿瘤亚型相关的疾病分类标准,使更多的肺癌被纳入到具体的组织学与分子学分型中,积极地推动了肺腺癌的诊断与治疗进展。

参考文献:

[1] Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) and Australasian Association of Cancer Registries (AACR). Cancer in Australia 2001[R]. Canberra: AIHW, 2004.

[2] Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(4):411-414.

[3] Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al.

World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. Lyon: IARC Press, 2004.

[4] Tam IY, Chung LP, Suen WS, et al. Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(5):1647-1653.

[5] Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(24):13790-13795.

[6] Takeuchi T, Tomida S, Yatabe Y, et al. Expression profile-defined classification of lung adenocarcinoma shows close relationship with underlying major genetic changes and clinicopathologic behaviors [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(11):1679-1688.

[7] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2009, 374(9699):1432-1440.

[8] 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.

[9] 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21):3543-3551.

[10] Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11):2184-2191.

[11] Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26):4232-4235.

[12] Edwards SL, Roberts C, McKean ME, et al. Preoperative histological classification of primary lung cancer: accuracy of diagnosis and use of the non-small cell category [J]. *J Clin Pathol*, 2000, 53(7):537-540.

[13] Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, et al. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100

- consecutive cases[J]. *Hum Pathol*, 1985, 16(6):569-579.
- [14] Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Bronchioloalveolar carcinoma and lung adenocarcinoma: the clinical importance and research relevance of the 2004 World Health Organization pathologic criteria [J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(9 Suppl):S13-S19.
- [15] Barlesi F, Pinot D, Legoffic A, et al. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(4):450-452.
- [16] Johansson L. Histopathological classification of lung cancer: relevance of cytokeratin and TTF-1 immunophenotyping[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2004, 8(5):259-267.
- [17] Kalthor N, Zander DS, Liu J. TTF-1 and p63 for distinguishing pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma in previously PAP stained cytological material [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(8):1117-1123.
- [18] Tan D, Li O, Deeb G, et al. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high throughput tissue microarray and immunohistochemical study[J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(6):597-604.
- [19] Au NH, Gown AM, Cheang M, et al. P63 expression in lung carcinoma: a tissue microarray study of 408 cases[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2004, 12(3):240-247.
- [20] Camilo R, Capelozzi VL, Siqueira SA, et al. Expression of p63, keratin 5/6, keratin 7 and surfactant-A in non-small cell carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(5):542-546.
- [21] Downey P, Cummins R, Moran M, et al. If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma of lung[J]. *APMIS*, 2008, 116(6):526-529.
- [22] Kargi A, Gurel D, Tuna B. The diagnostic value of TTF-1, CK5/6 and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2007, 15(4):415-420.
- [23] Kaufmann O, Fietze E, Mengs J, et al. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 116(6):823-830.
- [24] Jorda M, Gomez-Fernandez C, Garcia M, et al. P63 differentiates subtypes of nonsmall cell carcinomas of lung in cytologic samples: implications in treatment selection[J]. *Cancer*, 2009, 117(1):46-50.
- [25] Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, et al. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(4):442-447.
- [26] Rossi G, Marchioni A, Milani M, et al. TTF-1, cytokeratin 7, 34bE12, and CD56/NCAM immunostaining in the subclassification of large cell carcinomas of the lung[J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122(6):884-893.