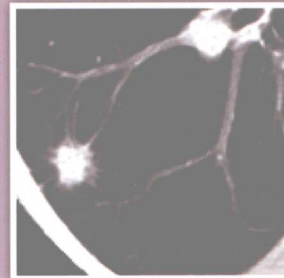
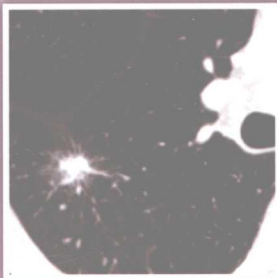
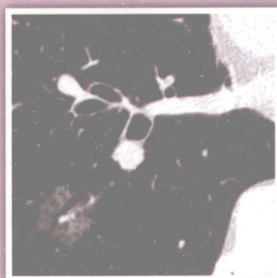


细支气管肺泡癌

BRONCHIOLOALVEOLAR CARCINOMA

[主编] 乔贵宾 曾伟生 钟文昭

[主审] 吴一龙



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

细支气管肺泡癌

主 编

乔贵宾 曾伟生 钟文昭

主 审

吴一龙

编者名单 (按姓氏笔画排序)

王欣璐	方 怡	尹吉林	乔贵宾
杨学宁	杨衿记	谷力加	张一方
张国淳	陈晓东	庞大志	赵 健
钟文昭	钱 民	郭爱林	黄文杰
黄逸生	彭丽君	彭秀凡	蒋仁超
程 超	曾伟生	廖日强	

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

细支气管肺泡癌/乔贵宾等主编. —北京:人民卫生出版社, 2009. 1

ISBN 978-7-117-11113-3

I. 细… II. 乔… III. 支气管疾病: 肺肿瘤
IV. R734.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 196553 号

细支气管肺泡癌

主 编: 乔贵宾 曾伟生 钟文昭

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 12 插页: 12

字 数: 290 千字

版 次: 2009 年 1 月第 1 版 2009 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11113-3/R·11114

定 价: 38.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序

作为肺腺癌一个亚型，细支气管肺泡癌越来越受到肿瘤学家的关注。

首先，细支气管肺泡癌的发病率在逐步上升，美国的“监视、流行病学、终末结果数据库（the surveillance, epidemiology and end results registry, SEER）”显示，其发病率约占所有肺癌的4%；其次，病理学家将单纯的细支气管肺泡癌列为原位癌。日本学者则根据细支气管肺泡癌的临床特点，提出了“磨玻璃样（ground glass opacity, GGO）”的概念；在临床上，多中心发生和预后较好的特点使细支气管肺泡癌很难准确地被纳入肺癌目前的TNM分期系统；而即使是多发的细支气管肺泡癌手术仍有重要作用，还有近年来令人瞩目的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的成功应用，使这一类型肺癌的研究高潮迭起，精彩纷呈，也使“肺癌是一种慢性病”的理念有了现实的基础。由于有了上述这些与其他肺癌不同的特点，将细支气管肺泡癌独立进行研究就十分有必要，专著《细支气管肺泡癌》就是在这样的背景下出版的。

生物学史上有两个重要的研究模型奠定了现代遗传学的基础，那就是孟德尔的豌豆和摩根的果蝇。因豌豆和果蝇遗传性状的简单性和可重复性，至今仍为遗传学的重要研究工具，也不断地加深了我们对遗传规律的认识。或许，细支气管肺泡癌也可能成为肺癌研究领域中的果蝇，因为它的系列形态学改变，如从不典型增生到原位癌再到浸润癌是可见的，对这一过程进行从基础到临床的一系列研究，可能也会为我们揭示出肺癌的一系列奥秘。

这是国内外第一本以一种肺癌亚型为研究对象的专著。或许，大家会以为它过于专了，但专著的可贵就在于专。对一个问题的钻深钻透，才有可能出现重大突破，正所谓“众里寻他千百度，蓦然回首，尽在灯火阑珊处”的意境。从这个意义上讲，这本专著还不够专，还需要后来者不断添砖加瓦。

本书的三位主编以及所有作者，是我熟悉的一批长期从事肺癌临床和基础研究的中青年专家，他们思路敏捷、观察敏锐，及时掌握了国内外有关肺癌研究的最新动态，在平时的临床工作中也积累了大量宝贵的经验和资料，相信该书的出版一定会为广大的有志于肺癌研究事业的同道提供许多帮助，也相信随着人们对该病认识水平的不断加深，会进一步促进我国肺癌研究事业的发展。

吴一龙

中国抗癌协会肺癌专业委员会主任委员

2008年11月

前 言

肺癌的发病情况近年出现了一些新的变化，一是女性肺腺癌患者越来越多，二是腺癌已经逐渐取代鳞癌成为主要的病理类型（其中约一半以上的腺癌含有细支气管肺泡癌成分）。另一方面，肺癌的靶向治疗是近年肿瘤学进步的一个标志，而靶向药物最大的获益人群是腺癌（含细支气管肺泡癌）患者。同时，我们于2001年开始进行的一项预测和预后研究中，通过对含有近四百例肺癌标本的组织芯片进行观察，发现细支气管肺泡癌在形态学和分子生物学方面均表现独特。正是以上这些线索，将我们的眼球吸引到细支气管肺泡癌上来。随后通过大量的文献复习和临床实践，获取了许多新的信息和经验数据，使我们备感将这些知识及时传递给同行的必要。2005年7月，我们有关DNA修复与非小细胞肺癌预测和预后的论文有幸被第11届世界肺癌大会选中进行会议交流（oral presentation），在巴塞罗那与主持会议的WD Travis教授进行了深入交谈，由于细支气管肺泡癌在亚洲人群发病率相对较高，而来自中国的资料又非常少，因此他建议我们中国学者能在这方面做一些工作。的确，目前国际上有关细支气管肺泡癌的最新资料大部分来自日本，而中国的肺癌患者数量却是世界上最多的，这不禁让我们这些中国医生汗颜，也让我们萌生了编写一本全面系统介绍细支气管肺泡癌最新进展专著的想法，因此编写这本书的主要目的是想抛砖引玉，引起我国广大同行对这种特殊类型肺癌的重视和深入研究探讨的兴趣。

全书参阅了国内外大量最新的研究成果，代表了当今细支气管肺泡癌研究的最高水平。由于国内外目前尚无同类书籍参考，编写者又均来自临床一线，整理和编写工作需在繁忙的工作之余进行，所以写作过程一波三折，整个编写过程耗时一年有余。另外，由于已有的许多研究报道尚没有采纳最新的肺癌组织分型，研究中所谓的细支气管肺泡癌实际上是含细支气管肺泡癌成分的腺癌，因此研究结果很难十分准确，这均需以后的研究进一步明确。当然，由于我们的水平有限，书中也难免有疏漏与错误，在此恳请广大读者见谅并及时指正。

我的恩师吴一龙教授高屋建瓴，在书的整体构思和具体写作过程中都给予了无微不至的关怀和指导，对他勇于提携后学，勤于传道解惑的大师风范，谨在此表示深深的谢意！还要感谢美国Memorial Sloan-Kettering癌症中心的WD Travis教授所给予的许多建设性意见，他为本书的创作撰写了大纲，并多次通过电子邮件对本书的编写进行指导。德国石荷州大学的H Stürzbecher教授和香港大学医学院的关新元教授为本书编写提供了大量的文献和图片资料，在此一并致谢！

乔贵宾

2008年11月

目 录

第一章 总论	1
第一节 细支气管肺泡癌概念的提出	1
第二节 病因及危险因素	2
第三节 概念的重新修订	3
第四节 影像学与病理表现	4
第五节 治疗进展	5
第二章 细支气管肺泡癌的流行病学	10
第一节 描述流行病学	10
一、性别、年龄特征	12
二、地区差异	13
三、时间趋势	13
第二节 危险因素	14
一、吸烟	14
二、病毒感染	15
三、职业暴露	15
四、肺实质的损伤	16
五、结缔组织病	19
六、遗传因素	20
第三章 病毒感染与细支气管肺泡癌	24
第一节 概述	24
第二节 绵羊肺腺瘤病——由病毒引起的肿瘤	24
一、研究简史	24
二、绵羊肺腺瘤病毒——反转录病毒科 β -反转录病毒属病毒	26
三、病毒结构及基因组组成	26
四、内源性绵羊肺腺瘤病毒	28
五、JSRV 的组织亲和性	29
第三节 绵羊肺腺瘤病的发病机制	30
一、临床表现和病理学特征	30
二、致病机制	31
第四节 绵羊肺腺瘤病与人的细支气管肺泡癌	34
第五节 小结	34

第四章 细支气管肺泡癌的病理学	38
第一节 细支气管肺泡癌病理学分型演化	38
第二节 细支气管肺泡癌常规病理学	39
一、细支气管肺泡癌的组织起源	39
二、细支气管肺泡癌的大体及镜下特点	40
第三节 细支气管肺泡癌相关病理学辅助检查	43
一、细胞学检查	43
二、电镜检查	43
三、免疫组织化学检查	44
第五章 细支气管肺泡癌的分子生物学	47
第一节 细支气管肺泡干细胞	47
第二节 不典型腺瘤样增生	48
第三节 细支气管肺泡癌的分子生物学特性	49
一、促增殖及抗凋亡基因功能增强	49
二、抑癌基因功能异常或失活	50
三、染色体杂合性缺失	50
四、端粒酶异常激活	51
五、信号传导途径异常	52
六、侵袭播散能力增强	52
第六章 细支气管肺泡癌的影像学诊断	58
第一节 检查方法	58
一、X线检查	58
二、X线计算机体层摄影 (CT)	59
三、磁共振成像 (MRI)	61
四、PET/CT 检查	61
第二节 细支气管肺泡癌影像学表现及病理基础	61
一、X线表现	61
二、CT 表现	62
三、MR 表现	66
四、PET/CT 表现	67
第三节 细支气管肺泡癌影像学鉴别诊断	67
一、孤立型细支气管肺泡癌的鉴别诊断	67
二、实变型细支气管肺泡癌的鉴别诊断	68
三、弥漫多结节型细支气管肺泡癌的鉴别诊断	69
第七章 细支气管肺泡癌的 PET/CT 诊断	71
第一节 PET/CT 概述	71

一、正电子发射和湮灭	71
二、正电子成像设备	71
三、CT 的基本成像原理	72
四、PET/CT 是 PET 和 CT 成像的有机结合	73
第二节 PET/CT 在肺癌中的应用	74
一、肺癌的 PET/CT 影像学表现	74
二、肺癌的 PET/CT 诊断价值	74
第三节 PET/CT 在细支气管肺泡癌诊断中的应用	78
一、细支气管肺泡癌的 PET/CT 表现	78
二、细支气管肺泡癌的 PET/CT 诊断价值	79
 第八章 周围型小肺腺癌的分型	83
第一节 肺腺癌的形态演变	83
第二节 周围型小肺腺癌的分型	85
一、小肺腺癌的 Noguchi 分型	85
二、周围型小肺腺癌临床病理学特点	88
三、肺腺癌 Noguchi 分型的临床意义	89
 第九章 细支气管肺泡癌的临床表现与诊断	93
第一节 临床表现	93
一、病史和自然病程	93
二、症状	95
三、体征	96
第二节 检查方法	96
一、影像学检查	96
二、其他检查方法	96
第三节 诊断与鉴别诊断	99
一、鉴别诊断	99
二、诊断要点	100
三、细支气管肺泡癌在分型和分期上的争议	100
 第十章 细支气管肺泡癌的内科治疗	104
第一节 治疗概述	104
第二节 细支气管肺泡癌的化疗	105
一、细支气管肺泡癌化疗效果的回顾性研究	105
二、细支气管肺泡癌化疗效果的前瞻性研究	106
第三节 其他内科治疗	107
一、支气管肺泡灌洗 p53 腺病毒	107
二、自体抗肿瘤疫苗	108

三、雾化吸入治疗·····	110
四、支气管液溢的治疗·····	110
第四节 结论和展望·····	111
第十一章 细支气管肺泡癌的外科治疗·····	113
第一节 肺癌外科治疗方式的演变及比较·····	113
一、肺癌外科治疗基本术式的确立·····	113
二、局部晚期肺癌的扩大切除·····	115
三、肺癌外科治疗时的淋巴结清扫·····	115
四、体外循环及微创技术在肺癌外科中的应用·····	116
第二节 肺癌外科治疗方式的评价·····	117
一、肺叶切除术·····	117
二、全肺切除术·····	118
三、支气管、肺血管成形肺叶切除术·····	118
四、肺局部切除术·····	118
第三节 外科在细支气管肺泡癌治疗中的地位和特殊意义·····	119
一、完全切除的重要性·····	120
二、局部切除在孤立结节型细支气管肺泡癌治疗中的作用·····	120
三、孤立结节型细支气管肺泡癌的纵隔淋巴结清扫·····	122
四、多结节、炎症实变型细支气管肺泡癌的手术切除·····	122
五、复发和新原发肿瘤的手术治疗·····	123
六、细支气管肺泡癌的姑息治疗·····	123
七、肺移植治疗细支气管肺泡癌·····	124
八、影响细支气管肺泡癌术后生存的因素·····	125
九、多学科综合治疗·····	126
第十二章 细支气管肺泡癌的分子靶向治疗·····	131
第一节 引言·····	131
第二节 EGFR-TKI 在肺癌中的作用机制和研究概况·····	132
第三节 细支气管肺泡癌的 EGFR 突变状况·····	135
第四节 EGFR-TKI 在细支气管肺泡癌相关腺癌中的应用·····	137
第五节 EGFR-TKI 的应用瓶颈·····	138
一、EGFR-TKI 预测因子筛选·····	139
二、EGFR-TKI 耐药机制·····	143
第六节 总结和展望·····	146
第十三章 细支气管肺泡癌的预后·····	150
第一节 引言·····	150
第二节 TNM 分期与细支气管肺泡癌的预后·····	150

第三节 可切除细支气管肺泡癌的预后	151
一、临床、影像学因素	151
二、病理学因素	152
三、其他因素	153
第四节 复发、不可切除细支气管肺泡癌的预后	153
一、临床、影像和病理学因素	153
二、治疗策略	154
三、分子事件	154
第五节 总结和展望	157
第十四章 孤立性肺结节的诊治策略	161
第一节 一般情况	161
一、定义及发病率	161
二、病因	161
三、病灶评估	161
第二节 孤立性肺结节的组织学检查	169
一、痰脱落细胞	169
二、支气管纤维镜	169
三、经皮肺穿刺活检	169
四、胸腔镜手术	169
五、开胸探查	170
第三节 孤立性肺结节的诊疗策略	170
一、孤立性肺结节的诊疗流程	170
二、美国胸科协会 (ACCP) 2007 年关于 SPN 的循证临床指引	173
附录一 2004 版 WHO 肺癌和侵袭前病变分类	177
附录二 细支气管肺泡癌之中国共识	179

第一章 总 论

近年来,随着肺癌靶向治疗的广泛开展及其在肺腺癌治疗中取得的良好疗效,有关细支气管肺泡癌的研究格外引人注目。人们已经认识到,细支气管肺泡癌作为肺腺癌的一个亚型,好发于不吸烟女性,具有生长不活跃、临床表现多样和对化、放疗等传统治疗不敏感等生物学特点。由于有许多早期细支气管肺泡癌经充分治疗后可长期存活,因此有些专家建议将其列入癌前病变范畴;还有一些专家则认为,细支气管肺泡癌是“披着羊皮的狼”,治疗效果与其他类型非小细胞肺癌一样不容乐观。近十年来,人们已从病因、病理、分子生物学、影像学、外科、化疗和靶向治疗等多种角度对细支气管肺泡癌进行了深入研究,取得了许多新成果,确立了许多新概念。

第一节 细支气管肺泡癌概念的提出

有关细支气管肺泡癌的研究历史,可追溯到 19 世纪末。早在 1876 年,法国著名的组织病理学家,血细胞计数仪的发明者 Louis Malassez 教授在对一例 47 岁的女性肺癌患者进行病理学检查时,发现了一种有别于其他肺部恶性肿瘤的病理类型,并进行了首次报道。他发现这种特殊类型的肺癌除保持了完整的肺泡结构外,还具有肿瘤细胞分化良好、沿肺泡壁生长、基底膜仅有轻度反应等特点。他的报道,引起了全世界病理学家和肿瘤学家的关注,在随后的二十余年里,又有一些散在报道对这种肿瘤进行了描述。1919 年,美国著名的病理学家、康奈尔大学医学院 James Ewing 教授在其著名的医学专著“新生物疾病”中又对这种起源于肺泡的特殊类型肺癌进行了详细描述,他认为这种肿瘤不同于其他类型的肺癌,在显微镜下主要表现为立方状、圆柱状和扁平状,肿瘤细胞沿肺泡生长、可部分或完全填充肺泡结构,肿瘤主要可沿气道、肺泡间隔和淋巴管在肺内传播。

随着临床资料的大量积累和实验研究的不断深入,人们认识到这种特殊类型的肺癌主要有两种细胞来源,即肺细支气管 Clara 细胞和Ⅱ型肺泡细胞。1960 年,美国耶鲁大学医学院的病理学家 Averill Liebow 教授在经过大量的研究和与同行探讨后,正式将这种特殊类型的肺癌命名为细支气管肺泡癌 (bronchioloalveolar carcinoma, 细支气管肺泡癌),并将它定义为:“主要位于肺周边部位、分化良好、肿瘤细胞常沿末梢气管或肺泡壁生长、主要通过气道或淋巴途径在肺内扩散的肺部肿瘤”。随后, Liebow 这一对细支气管肺泡癌的定义被广泛接受,并被世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 和美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 的肺癌组织学分型委员会所采纳。在 1967 年的首次肺癌组织学分型中, Liebow 定义的细支气管肺泡癌就被列为肺腺癌两个亚型之一,并被一直沿用至 1981 年的肺癌组织分型中。

第二节 病因及危险因素

在细支气管肺泡癌被发现不久的 20 世纪初, 来自南非和澳大利亚的研究发现, 在绵羊和山羊中也存在一种与人类类似、起源于肺泡的肺腺瘤, 并命名为 jaagsiekte 病。由于这种病可通过动物之间的直接接触而传播, 于是人们开始推测这种病是由病毒感染所引起。事实上, jaagsiekte 这一南非荷兰语音译的词的意思为“chasing sickness”, 意思是羊在罹患这种疾病后会表现出像被追逐狂奔后一样喘不上气来的症状。1939 年, Bonne 经过大量的对比研究后证实, jaagsiekte 病与人类的肺泡癌在大体和显微镜下都具有很大的相似性, 他的这一结论随后被 Delarue 和 Graham 的研究证实。1964 年, 有人从患 jaagsiekte 病羊肺中分离出了一种反转录病毒。1967 年又有人成功地将这种病毒通过接种的方式转染到羊身上。而对人或羊的细支气管肺泡癌进行电镜观察则发现, 在 Clara 细胞和 II 型肺泡细胞的细胞质中分别存在小颗粒状和层状的小体。之后不久, 有人从组织培养的 II 型肺泡细胞中分离出了层状小体及表面活性剂, 还从细支气管肺泡癌的培养细胞中发现了病毒样的颗粒。在 20 世纪 90 年代, 有研究发现外源性的 D 型和 B 型反转录病毒可导致 Clara 细胞和 II 型肺泡细胞的恶性转化。通过免疫组化染色可在 30% 的细支气管肺泡癌和 26% 的肺腺癌的肿瘤标本中检测出 jaagsiekte 羊反转录病毒蛋白 (jaagsiekte sheep retrovirus, JSRV)。以上证据都强烈提示细支气管肺泡癌是一种和病毒密切相关的恶性肿瘤, 但 Yousem 等的研究对 26 例细支气管肺泡癌标本进行检测, 却没有发现有 JSRV 相关基因扩增。所以, 虽然 JSRV 病毒是研究细支气管肺泡癌较常用的模型, 但目前的证据尚不足以确证细支气管肺泡癌与病毒的因果关系。值得一提的是, 人类成功克隆的第一个哺乳动物——绵羊多利, 在出生后 6 年半, 于 2003 年 2 月因患 jaagsiekte 病死亡, 可见这种病的确是“披着羊皮的狼”, 危害程度可见一斑。

关于细支气管肺泡癌与吸烟的关系, 大多数学者认为细支气管肺泡癌与吸烟虽然存在一定关系, 但这种相关性要较鳞癌等其他类型的肺癌弱。在 20 世纪 60 年代, 美国学者通过大宗的病例分析发现, 许多细支气管肺泡癌患者为女性不吸烟者。近二十年来, 由于女性和非吸烟肺癌的发病率逐年增多, 细支气管肺泡癌的发病呈上升趋势。有资料表明, 约 24% ~ 33% 的细支气管肺泡癌患者无吸烟史, 而仅 5% 的鳞癌和 15% 的腺癌患者从来不吸烟。已有两个病例对照研究对吸烟与细支气管肺泡癌的关系进行了探讨, 结果发现吸烟会使发生细支气管肺泡癌的风险增加 4 ~ 10 倍, 而且这种风险随着吸烟量的增加而增大。

细支气管肺泡癌似乎与某些肺的先天性疾病也存在关系。已有一些散在的资料表明, 细支气管肺泡癌与先天性肺囊肿, 尤其是与先天性囊样腺瘤畸形 (congenital cystic adenomatoid malformation, CCAM) 关系密切。CCAM 是一种罕见的先天性肺部疾病, 许多病例因出生后囊肿压迫正常肺组织而出现呼吸困难和感染症状, 也有部分患者为成人后经正常体检发现。Sheffield 等的研究提示, 随着 CCAM 患者肺囊肿化生的黏液细胞向邻近正常肺泡的扩散, 癌变逐渐发生。还有一些研究证实, CCAM 肺组织中存在分化良好但结构紊乱的横纹肌纤维, 这种不稳定细胞的存在是导致癌变发生的原因。2007 年, 英国的 West 报道一例 CCAM 合并细支气管肺泡癌的病例, 患者为 19 岁男性, 因大量脓

痰、发热等症状发现左下肺囊肿，行左下肺叶切除术，术后病理为 CCAM 合并细支气管肺泡癌。有意思的是，该患者曾在 10 岁的时候因左下脓胸行微创脓肿清除术。鉴于第二次手术的病理结果，研究人员将第一次手术时的活检标本进行再次评估，结果发现 9 年前该患者就存在 CCAM 合并细支气管肺泡癌。这一病例报道同时也说明，细支气管肺泡癌是一种生长缓慢、生物学活性迟钝的肿瘤。

由于在正常尸体解剖中发现，许多肺组织瘢痕周围存在细支气管肺泡癌样病变，而研究发现，约 25% 的肺癌组织存在瘢痕，所以瘢痕与肺癌的关系过去曾一度成为人们讨论的热点。长期以来，人们认为瘢痕在前、癌变在后，癌变可能是肺组织受到与瘢痕同样的致癌物或寄存于瘢痕中的致癌物的损害所引起。但近年的研究却认为瘢痕是肿瘤发生过程中肺组织对肿瘤的促纤维增生反应，因而有关细支气管肺泡癌与瘢痕的关系是鸡生蛋还是蛋生鸡的问题目前还存在争论。最新的研究发现，瘢痕在细支气管肺泡癌中的位置和大小是影响患者生存预后的主要因子，日本的 Suzuki 发现，细支气管肺泡癌中瘢痕小于 5mm 者 5 年生存率可达 100%，瘢痕为 5 ~ 15mm 者 5 年生存率为 72%，而瘢痕大于 15mm 者 5 年生存率只有 40%。

迄今为止，尚没有资料表明细支气管肺泡癌具有遗传倾向，但 1981 年 Beaumont 等则报道了一个同时具有肺间质纤维化和细支气管肺泡癌的家族。他们发现这个家族中的 6 名成员中有 5 人患有弥漫性的肺间质纤维化，其中 3 人同时发现有细支气管肺泡癌，而第六名成员虽然无间质纤维化病，却发生了细支气管肺泡癌。2005 年，哈佛大学医学院的 Bell 等报道了一个患细支气管肺泡癌的欧洲家族，他们发现在有血亲关系的 3 代 8 个人中有 6 个先后患了细支气管肺泡癌或肺腺癌，通过进一步的遗传学和分子生物学分析，他们的研究还提示 EGFR 信号传导通路的改变是引起肺癌遗传易感性的重要原因。

第三节 概念的重新修订

20 世纪 90 年代以来，有多个医疗中心的数据表明，对早期细支气管肺泡癌仅通过手术治疗就能达到 90% 以上的 5 年生存率。还有一些数据显示，对含有细支气管肺泡癌成分的混合型肺腺癌治疗的效果要优于其他类型肺癌。基于以上发现，WHO 肺癌组织学分型委员会在 1999 年和 2004 年的肺癌分型修订中，对细支气管肺泡癌进行了新的、更加严格的定义。在 1999 年的分型中，细支气管肺泡癌的定义被进一步细化，即要求所有的肿瘤细胞都呈鳞屑样生长，肺泡结构保持完整，而且特别强调肿瘤细胞没有侵犯基底膜、血管和胸膜。根据这一严格的诊断标准，过去许多含细支气管肺泡癌成分的混合型腺癌将不再被诊断为细支气管肺泡癌，而被诊断为腺癌含细支气管肺泡癌成分。在 1999 年肺腺癌的组织分型中另一重要的变化是，由于很多资料表明，非常多的肺腺癌组织同时含有乳头状、腺泡状和细支气管肺泡癌等多种细胞形态，所以在这次分型中增加了混合型腺癌这一亚型。在 2004 年的肺癌组织学分型修订中，病理学家认识到约有一半以上的肺腺癌为混合型，所以将混合型腺癌放在肺腺癌分类的首位。另外，在 2004 年分型中，除继续保留 1999 年分型中对细支气管肺泡癌的严格定义外，还特别强调，对腺癌（尤其是混合型腺癌）进行诊断时，一定要明确细支气管肺泡癌成分在

整个肿瘤中的比例。这是因为近年的许多基础研究和临床资料发现，细支气管肺泡癌是一种在生物学形状上与其他腺癌不完全一致的肿瘤，即使是含有一定比例细支气管肺泡癌成分的肺腺癌与其他浸润性腺癌相比，在临床表现、治疗反应和预后等诸多方面也存在很大差异。有专家曾建议将细支气管肺泡癌独立于腺癌之外，作为一种新的非小细胞肺癌分型；还有人建议将细支气管肺泡癌定义为肺腺癌的早期状态，但由于目前的资料有限，大多数病理学家和肿瘤学家暂时还不同意这样的处理。不过许多学者认为，在对肺腺癌进行研究时，最好将细支气管肺泡癌和其他类型的浸润性腺癌区别对待。

第四节 影像学与病理表现

大量的研究发现，肺腺癌的影像学表现与组织病理类型存在明确关系。Yang 等的研究发现，94% 的没有肺泡结构破坏的纯细支气管肺泡癌在 CT 上表现为磨玻璃样改变（ground glass opacity, GGO），而 71% 伴有肺泡结构坍塌的细支气管肺泡癌在 CT 上表现为不均匀的低密度结节。他们还发现，大约 29% 含有细支气管肺泡癌成分的混合型腺癌在 CT 上表现为中央为高密度周边为低密度（GGO）的混合结节；含有细支气管肺泡癌成分的混合型腺癌的肿瘤大小和 CT 值均较纯细支气管肺泡癌大；相反，混合型腺癌中的 GGO 和残留空气的比例也较纯细支气管肺泡癌小；所有不含细支气管肺泡癌成分、具有浸润成分的腺癌都表现为软组织密度的均匀结节。总之，目前已经明确的是，当肿瘤含有明显的细支气管肺泡癌成分时，在大体病理检查时会发现肿瘤的边界不清，而 CT 检查也会表现为密度不均的磨玻璃样改变；而具有浸润成分的肺腺癌在大体病理学上大多边界清楚，CT 表现为实体结节；同时具有细支气管肺泡癌和浸润成分的混合型肺腺癌在影像学上则兼具这些特点，表现为中央密度高而周边密度低的混合密度型结节。

自 20 世纪 90 年代以来，已有大量的临床研究对直径小于 3cm 的肺周围孤立小结节型腺癌进行了探讨。1995 年，日本国立癌症中央研究院的 Noguchi 等研究发现，对于肺周围小结节型腺癌来说，如果病理性质为纯粹的细支气管肺泡癌，则术后 5 年生存率可达 100%；而同时含有细支气管肺泡癌成分和浸润成分者则为 75%；纯粹浸润生长肺腺癌则约为 52%。随后，类似的研究结果层出不穷。事实上，也正是 Noguchi 等的这一重大发现，强烈影响了 1999 年的肺癌组织学分型委员会，并制订了新的严格的细支气管肺泡癌诊断标准。近年来，还有许多研究就周围孤立小结节型肺腺癌的预后因素进行了总结，几乎所有的研究都得出了相似的结果，认为含有细支气管肺泡癌成分的混合型腺癌较无细支气管肺泡癌成分的腺癌具有好的预后。影像学的研究也证实了以上观点，Takashima 等通过单因素分析发现，病灶小于 15mm，GGO 面积大于 50% 的细支气管肺泡癌是好的预后因素，多因素分析则表明 GGO 是独立预后因素。Aoki 等的研究发现，对肺周围孤立小结节型腺癌而言，在 CT 表现 GGO 面积小于 50% 者与大于 50% 者相比，发生淋巴结转移和血管侵犯的机会明显增高，含有 50% 以上 GGO 者的生存期明显长于小于 50% 者。

第五节 治疗进展

与其他类型的非小细胞肺癌一样,外科手术目前仍是早期肺腺癌、细支气管肺泡癌治疗最有效的手段。尽管没有研究发现腺癌的远期手术效果好于其他类型的肺癌,但近年的许多研究已经表明细支气管肺泡癌可能是个例外。有研究发现,对可手术切除的细支气管肺泡癌进行外科治疗,会取得非常好的远期生存和非常低的复发、转移率。此外,非常值得一提的是,近年来许多学者开始尝试用局部切除(肺段或楔形切除)的方法而不是标准的肺叶切除来治疗 I A 期细支气管肺泡癌,取得了非常满意的治疗效果。Nakamura 等对 27 例完全表现为 GGO 的细支气管肺泡癌患者进行楔形切除后,经过长期随访没有发现胸内复发和远处转移。Asamura 的研究证实了以上结果,他们对 28 例 CT 表现为 GGO 的肺小结节型细支气管肺泡癌进行局限切除后没有发生肿瘤的复发和转移;他们的研究还发现并不是所有 GGO 都为纯细支气管肺泡癌,也可能含有浸润性肿瘤成分,这就强烈提示细支气管肺泡癌可能是肺腺癌的一个早期状态。

对多结节型肺癌的外科治疗多年来一直存在争论,由于手术效果差,对同一叶内、同一病理类型卫星病灶的 T4-ⅢB 期患者和同一病理类型但不同叶内结节的 M1-Ⅳ期患者,传统观念是不主张进行手术治疗的,但新近的外科研究则发现这样单纯的分期治疗不一定合理。Battafarano 等和 Roberts 等的资料表明,对以上这些晚期细支气管肺泡癌患者进行手术可明显延长生存期。Volpino 等对 34 例细支气管肺泡癌进行多因素分析后发现,尽管病理分期是重要的预后因子,但多个结节则与患者的预后无明显关系,所以他建议对 60 岁以下而没有淋巴结转移的多结节型细支气管肺泡癌应积极手术治疗。同样,Elbright 等也没有发现单结节型细支气管肺泡癌与多结节型细支气管肺泡癌在生存上存在差异。以上这些资料都表明,在没有纵隔淋巴结转移和远处转移的情况下,对多结节的细支气管肺泡癌应积极手术治疗。

双侧弥漫性的细支气管肺泡癌预后极差,中位生存时间仅有 4 个月,由于病变造成的肺内异常分流所引起的咳黏液样痰和低氧血症严重影响患者的生活质量。有研究表明,对双肺弥漫性细支气管肺泡癌患者进行肺的姑息手术,可极大地改善患者的缺氧症状和生活质量。Barlesi 等对有严重缺氧症状的弥漫性细支气管肺泡癌进行手术,切除病变较重的一侧肺组织,术后患者可脱离呼吸机的辅助,获得了良好的手术效果。还有一些人进行了用肺移植治疗双侧弥漫性细支气管肺泡癌的尝试,取得了一定疗效。由此可见,几乎所有的资料都提示,对细支气管肺泡癌的手术治疗似乎应采取相对积极的态度。

关于化放疗在肺腺癌、细支气管肺泡癌治疗中的地位,已经有许多研究进行了分析对比。从整体上说,没有发现肺腺癌对哪种化、放疗方案更加敏感或更加有效,但理论上认为,细支气管肺泡癌与其他类型的肺腺癌相比,对细胞毒化疗药物的敏感性、反应性均差。为此已有一些研究,就细支气管肺泡癌与其他类型肺腺癌对化疗的反应性进行了比较,大多数研究认为二者无显著差异,但既往的研究存在研究样本小、化疗方案为老的一代或二代药物等缺点,因此,有关细支气管肺泡癌的化疗敏感性问题有待进一步商榷。尽管对细支气管肺泡癌的化疗尚存争议,但大多数肿瘤学家在临床实践中没有与

其他类型的腺癌区别对待。可喜的是,近年来已有一些研究开始利用前瞻性、对照研究方法评估细支气管肺泡癌对化疗的反应性,美国西南肿瘤研究组(SWOG)开展了名为S9714的前瞻性临床研究以评估化疗对细支气管肺泡癌的作用,他们对58例晚期细支气管肺泡癌患者进行了紫杉醇化疗,结果发现,总的反应率为14%,疾病进展时间为5个月,中位生存时间为12个月,3年生存率为10%,这些结果为进一步的研究提供了宝贵的参考资料。

肺癌的靶向治疗是近几年肺癌治疗的重大进展,也是肺癌研究领域的热点。现已明确, *irressa* 和 *tarceva* 等表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)主要的适应人群为:女性、非吸烟、东南亚人种和腺癌及细支气管肺泡癌,对以上人群进行EGFR-TKI治疗可取得高的缓解率和低的毒副反应。几乎所有的研究都发现,EGFR抑制剂对肺腺癌、尤其是细支气管肺泡癌的治疗效果都优于鳞癌等其他类型的非小细胞肺癌。有关肺腺癌、细支气管肺泡癌对化疗和靶向治疗的反应性的预测是目前研究的热点,研究发现EGFR及其下游基因的表达和调控的异常可有效预测腺癌对靶向药物的治疗效果。目前正有多个全球性的临床研究对EGFR-TKI药物在肺癌治疗中的作用和地位进行深入探讨。

总之,细支气管肺泡癌作为肺腺癌一个特殊的亚型,近年来发病率有上升趋势。由于细支气管肺泡癌在生物学、病理学、影像学、临床表现、发展进程以及治疗等诸多方面有别于其他类型的非小细胞肺癌,因此在细支气管肺泡癌新的概念被广泛接受后,有关它的发病情况以及对治疗的反应将会进一步得到确认。已有的资料表明细支气管肺泡癌对EGFR-TKI药物较为敏感,但有关晚期细支气管肺泡癌是否需要使用EGFR-TKI药物进行一线治疗或对可切除的细支气管肺泡癌进行围术期治疗,目前尚没有确切证据。相信不久的将来,随着人们对细支气管肺泡癌生物学特性理解的不断加深,当前已有的治疗方法将会不断改善,新的靶向治疗药物将会不断涌现,对细支气管肺泡癌的治疗效果也将会得到显著提高。

(乔贵宾 曾伟生)

参 考 文 献

1. Malassez L. Examen histologique d'un cas de cancer encephaloide du poumon (epithelioma). Arch Phys Norm Pathol, 1876, 3: 353-372.
2. Ewing J. Neoplastic Diseases. Philadelphia: Saunders, 1919.
3. Liebow AA. Bronchiolo-alveolar carcinoma. Adv Intern Med, 1960, 10: 329-358.
4. Robertson W. Jaagsiekte or chronic catarrhal pneumonia (sheep). J Comp Pathol Therap, 1904, 17: 221-224.
5. Cowdry EV. Studies on the etiology of jaagsiekte. J Experimental Med, 1925, 42: 323-334.
6. Bonne C. Morphological resemblance of pulmonary (jaagsiekte) in sheep and certain cases of cancer of the lung in man. Amer J Cancer, 1939, 35: 491-501.
7. Delarue NC, Graham EA. Alveolar cell carcinoma of the lung (pulmonary adenomatosis, Jaagziekte?): a multicentric tumor of epithelial origin. J Thorac Surg, 1949, 8: 237-251.
8. Sigurdardottier B, Thormar H. Isolation of a viral agent from the lungs of sheep affected with maedi. J Infect Dis, 1964, 114: 55-60.

9. Gudnadottir M, Palsow PA. Transmission of maedi by inoculation of a virus grown in tissue culture from maediaffected lungs. *J Infect Dis*, 1967, 117: 1-6.
10. Coalson JJ, Mohr JA, Pirtle JK, et al. Electron microscopy of neoplasms in the lung with special emphasis on the alveolar cell carcinoma. *Amer Rev Resp Dis*, 1970, 101: 181-197.
11. Nisbet DI, Mackay JMK, Smith W, et al. Ultrastructure of sheep pulmonary adenomatosis (jaagsiekte). *J Pathol*, 1971, 103: 157-162.
12. Kikkawa Y, Yoneda K. The type II epithelial cell of the lung. I. Method of isolation. *Lab Invest*, 1974, 30: 76-84.
13. Coalson RE, Norquist RE, Coalson JJ, et al. Alveolar cell carcinoma. An in vitro study. *Lab Invest*, 1973, 28: 38-47.
14. York DF, Vigne R, Verwoerd DW, et al. Nucleotide sequence of the jaagsiekte retrovirus, an exogenous and endogenous type D and B retrovirus of sheep and goats. *J Virol*, 1992, 66: 4930-4939.
15. Palmarini J, Sharp JM, De Las Heras M, et al. Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep. *J Virol*, 1999, 73: 6964-6972.
16. De las Heras M, Barsky SH, Hasleton P, et al. Evidence for a protein related immunologically to the jaagsiekte sheep retrovirus in some human lung tumors. *Eur Respir J*, 2000, 16: 330-332.
17. Yousem SA, Finkelstein SD, Swalsky PA, et al. Absence of jaagsiekte sheep retrovirus DNA and RNA in bronchioloalveolar and conventional human pulmonary adenocarcinoma by PCR and RT-PCR analysis. *Hum Pathol*, 2001, 32: 1039-1042.
18. Watson WL, Farpour A. Terminal bronchiolar or "alveolar cell" cancer of the lung. Two hundred sixty-five cases. *Cancer*, 1966, 19: 776-780.
19. Auerh O, Garfinkel L. The changing pattern of lung adenocarcinoma. *Cancer*, 1991, 68: 1973-1977.
20. Raz DJ, He B, Rosell R, et al. Bronchioloalveolar carcinoma: A review. *Clin Lung Cancer*, 2006, 7: 313-322.
21. Barkley JE, Green MR. Bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 2377-2386.
22. Furak J, Trojan I, Szoke T, et al. Bronchioloalveolar lung cancer: occurrence, surgical treatment and survival. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 23: 818-823.
23. Morabia A, Wynder EL. Relation of bronchioloalveolar carcinoma to tobacco. *BMJ*, 1992, 304: 541-543.
24. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, et al. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89: 1580-1586.
25. Falk RT, Pickle LW, Fontham ET, et al. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1992, 1: 339-344.
26. Granata C, Gambini C, Balducci T, et al. Report and Review on malignancies Originating in Congenital Cystic Adenomatoid Malformation. *Pediatr. Pulmonol*, 1998, 25: 62-66.
27. Sheffield EA, Addis BJ, Corrin B, et al. Epithelial hyperplasia and malignant change in congenital lung cysts. *J Clin Pathol*, 1987, 40: 612-614.
28. Buntain WL, Isaacs H, Payne VC, et al. Lobar emphysema, cystic adenomatoid malformation, pulmonary sequestration, and bronchogenic cyst in infancy and childhood: A clinical group. *J Pediatr Surg*, 1974, 9: 85-93.
29. West D, Nicholson AG. Bronchioloalveolar Carcinoma in Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of Lung. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83: 687-689.
30. Raeburn, C, Spencer, H. A study of the origin and development of lung cancer. *Thorax*, 1953, 8,