



现代肿瘤治疗学

孔凡华等◎主编

下

 吉林科学技术出版社

现代肿瘤治疗学

(下)

孔凡华等◎主编

肺癌

第一节 肺癌的流行病学与预防

肺癌系指原发于肺、气管及支气管的恶性肿瘤。20 世纪初，肺癌在全世界都是罕见的肿瘤。由于吸烟的流行，接近 20 世纪中叶时，肺癌的发病率和病死率先是在发达国家，随后在发展中国家迅速增高，肺癌已成为全世界最常见的恶性肿瘤。目前，我国肺癌发病率每年增长 26.9%，如不及时采取有效控制措施，预计到 2025 年，我国肺癌患者将达到 100 万，成为世界第一肺癌大国。

一、肺癌的流行情况

（一）发病率与死亡率

近半个世纪以来，肺癌的发病率及死亡率均在逐年增加。20 世纪初，肺癌还是比较少见的疾病，到 20 世纪末肺癌已居恶性肿瘤死亡的首位。近 20 年来，世界卫生组织（WHO）定期公布的资料显示，肺癌的发病率和死亡率在世界各国均呈明显上升的趋势，尤其是工业发达的国家。28 个发达国家公布的调查统计资料显示，肺癌已成为恶性肿瘤中最常见的死亡原因。例如美国从 40 年代到 80 年代，肺癌发生率在男性提高 22.5 倍，由 2.7/10 万人口到 89/10 万人口，几乎每年增高 3%。同期，女性肺癌由 7/10 万人口到 35/10 万人口，而且仍在不断升高。到 1990 年美国肺癌的新增病例数为 15.4 万人，死亡人数是 14.6 万人，居男性发病率及死亡率的首位。据美国癌症协会（ACS）统计，在 1998 年美国肺癌死亡将占癌症死亡总数的 28%~29%。日本从 1950 年到 1980 年，肺癌死亡率男性升高了 10 倍，女性升高了 7.5 倍。2002 年全世界肺癌新增病例大约为 135 万，死亡 118 万，肺癌在全球死亡的总人数已跃居各类恶性肿瘤的首位（占 17.8%）。其中，男性死于肺癌的有 84 万，占男性全部癌症死者 22.3%，居男性死因第 1 位。女性死于肺癌的有 33 万，占女性癌症死者 11.3%，仅次于乳腺癌，是女性第 2 位癌症死因。2005 年与 2000 年相比，全球男性肺癌发病率上升 14.0%，女性肺癌发病率上升 19.9%。列男性常见恶性肿瘤的第 1 位，列女性常见恶性肿瘤的第 2、3 位。2008 年美国预计肺癌新发 215 020 人，161 840 人死于肺癌相关疾病。估计到 2030 年，全球将有 830 万人死于吸烟相关的疾病其中肺癌占 3.1%。

许多国家的研究人员对不同人种、不同地域、不同职业等人群进行了大规模的流行病学调查，获得了许多宝贵的资料，为我们进一步了解肺癌的发生和发展奠定了基础。例如，美

国得克萨斯州在 1944 年至 1966 年进行了连续 23 年的严密对照研究，观察了 56 个相邻县和 3 个主要民族的癌症发病率，涉及约 400 万人口，占全州总人口的 1/3 左右。该研究结果显示，在美国得克萨斯州 6 个不同地区的男性肺癌标准化发病率总计为 47.6/10 万，其中白人为 53.6/10 万，有色人种为 48.9/10 万，西班牙后裔者为 10.3/10 万。白人和有色人种的男性与女性的肺癌发病率之比接近 6 : 1，而西班牙裔男性与女性的肺癌发病率之比约为 3 : 1，显示出种族之间有明显的差异。在得克萨斯州 Paso 和 Laredo 地区，西班牙裔女性的肺癌发病率几乎 2 倍于白种人女性，而同一地区的西班牙裔男性的肺癌发病率则明显低于白种男性，约为 1 : 2。

从我国近年来城乡前 10 位恶性肿瘤构成来看，肺癌已代替肝癌成为我国首位恶性肿瘤死亡原因，占全部恶性肿瘤死亡的 22.7%，且发病率和死亡率仍在继续迅速上升。我国 1973—1975 年全国肿瘤死亡回顾调查表明，当时肺癌占男性常见恶性肿瘤的第 4 位，在女性中占第 5 位。1990—1992 年的抽样调查肺癌调整死亡率男性由 70 年代 9.94/10 万提高到 21.96/10 万，增加 120.93%；女性由 4.59/10 万提高到 8.74/10 万，增加 90.41%。我国肺癌死亡率从 20 世纪 70 年代中期至 90 年代初期的 20 年增加 1.5 倍，是增长最快的恶性肿瘤。根据卫生部全国肿瘤防治办公室提供的资料显示，2000—2005 年，中国肺癌的发病率数估计增加 12 万人。其中，男性肺癌患者从 2000 年的 26 万人增加到 2005 年的 33 万人，同期女性肺癌患者从 12 万人增加到 17 万人。广州市 2000—2002 年共死亡肺癌 4 916 例，死亡率 45.4/10 万，其中男性 60.6/10 万，女性 29.2/10 万，男女性死亡率均居所有恶性肿瘤的第 1 位。肺癌在城市肿瘤死因中由原来的第 4 位上升为第 1 位，农村上升最快的也是肺癌。

(二) 年龄、性别和地区分布

全世界男、女性不同年龄组肺癌发生率水平有较大差异（表 8-1）。肺癌的发病率随年龄的增加而上升，有研究显示发达国家肺癌发生的年龄段有下移趋势。加州大学洛杉矶分校的一项研究显示，因为过去 30 年发达国家青少年吸烟率上升 2 倍和人口老年化，50 岁以前和 80 岁以后的肺癌诊断率上升。克罗地亚 1978—2002 年新发肺癌病例分析结果显示，女性肺癌发生率随着年龄的增长有所上升，80 岁以上男性肺癌发病率相对有所增加。我国男性和女性各年龄组的肺癌发病率也有较大差异，随着年龄增长，男性和女性肺癌发病率一直保持持续升高趋势。值得注意的是，所有的男性老龄组和半数女性老龄组的肺癌发病率已经超过世界男性的平均水平。

表 8-1 全世界肺癌的发病率及年龄组发病率（1/10 万）

性别	标化发病率 *	发病率				
		0 ~ 14 岁	15 ~ 44 岁	45 ~ 54 岁	55 ~ 64 岁	> 65 岁
男	35.5	0.02	3.37	43.84	122.05	77.37
女	12.1	0.01	1.69	17.76	40.00	89.33

注：*：世界人口标化（数据来源：IARC；Globocan2002）。

近年来在一些发达国家，女性肺癌发病率上升超过了男性，女性肺癌患者在发生率、病理组织学类型以及治疗预后方面与男性存在差异，女性肺癌发生率增加与吸烟、被动吸烟及暴露于室内烹调油烟等因素相关。女性肺癌病理类型以腺癌居多，男性吸烟者以鳞癌多见。

塞尔维亚 1990 年与 2003 年肺癌流行病学资料分析结果显示，13 年间肺癌的总发病数上升了 64.83%，女性肺癌患病率显著升高，男女性别比 1990 年为 4.6：1；2003 年为 3.7：1；组织学分类，2003 年肺腺癌发病率比 1990 年明显升高，分别为 23.0% 和 13.3%，其中女性 1990 年为 25%，2003 年为 36.49%，男性腺癌发病率也有所增高（19.51% 和 10.66），但幅度小于女性。我国对全国 30 个省、直辖市、自治区进行的普查资料显示，中国人男性肺癌年龄标准化发病率为 27.2/10 万，女性肺癌年龄标准化发病率为 16.7/10 万，分别占男性和女性各种癌症发病率的 13.15% 和 7.3%。

我国城市和农村的肺癌死亡率有明显差别，城市平均值高于农村，城市越大肺癌死亡率越高（表 8-2）。从全国的分布来看，上海、北京、东北和沿海几个较大城市的死亡率最高，而在云南则有两个突出的高发区，即宣威和个旧。北京地区和近郊区主要恶性肿瘤调整死亡率趋势预测中，肺癌 1992 年分别为 33.7/10 万及 37.6/10 万，到 2001 年将上升到 43.1/10 万及 64.5/10 万，远远超过食管癌、胃癌、肝癌及乳腺癌等主要的常见恶性肿瘤而位居首位，且差距仍在继续扩大。类似情况也出现在上海、广州、天津等各大中心城市和一些老工业区。个旧市肺癌死亡率为 41.19/10 万人口，占全部恶性肿瘤的 48.28%，居全国首位；宣威肺癌死亡率为 23.14/10 万人口，占全部恶性肿瘤的 46.40%，在农村地区是最高的。

表 8-2 中国城市和农村肺癌死亡率 (1/10 万)

城市或农村	合计		男		女	
	死亡率	占肿瘤 (%)	死亡率	占肿瘤 (%)	死亡率	占肿瘤 (%)
城市 (大)	12.92	16.58	16.83	17.75	8.99	13.80
(中)	9.94	12.57	12.75	13.63	5.66	8.81
(小)	7.34	10.21	9.98	11.91	4.53	7.63
农村	4.39	6.21	6.01	7.15	2.84	4.91

(三) 病理组织学类型的变化趋势

肺鳞癌、肺腺癌、大细胞肺癌和小细胞肺癌 4 种类型肺癌占肺癌总数的 90%。国外资料显示，20 世纪上叶，吸烟所致的肺癌中，鳞癌最多，小细胞未分化其次。然而，从 20 世纪 70 年代开始，肺腺癌发病率迅速增加，目前已取代肺鳞癌，已成为最常见的肺癌病理类型。20 世纪 90 年代，肺腺癌发生率比 70 年代升高 62%；2000—2003 年，腺癌已占全部肺癌病例的 47%，其中在男性肺癌中占 42%，女性肺癌中占 52%；在 50 岁以下肺癌占 59%。我国上海和沈阳两地 80 年代中期全人群肺癌病理类型比较（表 8-3）。

表 8-3 上海和沈阳肺癌新病例的组织学类型构成 (%)

组织学类型	上海		沈阳	
	男性 (679 例)	女性 (542 例)	男性 (507 例)	女性 (378 例)
鳞癌	48.2	22.0	50.8	31.5
腺癌	32.7	60.5	26.9	38.4
小细胞癌	9.3	6.3	14.5	17.2
其他	9.9	11.2	7.8	13.0

流行病学研究结果显示,近几十年肺癌的不同组织学类型在不同性别和不同国家之间随着时间的变化有相当大的变化。这归因于许多因素,包括基因易感性,但更可能是由所吸入的香烟烟雾中的不同烟草化学物所致,其随着时间的改变有了巨大的变化,中国女性肺癌危险性的增加与室内烹调油烟的空气污染有关,特别是菜籽油、生物燃料、二手烟的污染。一般来说,中国女性以及亚洲女性有较低的吸烟率,但是在大多数地区吸烟率在增长,因此,肺癌组织学的变化除了与女性吸烟相关肿瘤的增加有关外,可能还与不同环境中香烟的变化有关。目前,在男性吸烟率仍较高的国家已经发现占优势的鳞癌发生率向腺癌移动。

二、肺癌的病因学

(一) 烟草暴露与肺癌发病

自20世纪50年代初,英国和美国在回顾性分析病例和对照研究中发现了吸烟与肺癌发病率增加有很强烈的关联以来,很多国家的流行病学研究相继印证了这一发现,揭示吸纸烟、烟斗和嚼烟叶等烟草消费行为不仅增加肺癌、口腔癌、喉癌、食管癌、肝癌和肠癌等恶性肿瘤的患病风险,与心脏病、中风和高血压等慢性疾病也有着密切的病因关系。比较分析20世纪80年代中期我国24个城市和74个农村县35~69岁吸烟者和非吸烟者死亡率的结果发现,吸烟与我国多种肿瘤及多种疾病的死亡密切关联。吸烟可增加我国居民肺癌、食管癌、胃癌、肝癌呼吸道疾病、慢性阻塞性肺病、缺血性心脏病和脑卒中等死亡风险,其中对肺的危害最大。城市35~69岁男性每日吸香烟1~19、20和>20支的肺癌相对危险度分别为2.08、3.59和6.92,农村男性分别为2.23、3.65和7.26,有明确的剂量反应关系,提示肺癌死亡与吸烟直接相关:对我国上海市区中老年男性居民随访了15年的前瞻性观察发现,45~64岁每日吸香烟1~19和 ≥ 20 支者与非吸烟者相比较的相对危险度分别为4.27和8.61,74%肺癌死亡归因于吸烟;持续每日吸烟1~19和 ≥ 20 支者与一直从不吸烟者相比较,肺癌死亡相对危险度分别为6.14和10.73。调查北京市妇女被动吸烟发现,被动吸烟显著增加妇女发生肺癌的危险,随着被动吸烟指数和被动吸烟年限的增加,肺癌的发病显著增加。中国人群吸烟率调查结果显示,2002年我国男性吸烟率为66.0%,女性为3.08%,与1996年调查结果相比,虽然总吸烟率下降1.8%,但15~24岁人群吸烟率在上升,被动吸烟率为52%。由此预测,如果不能有效控制人群吸烟行为的蔓延和年轻人群吸烟率上升,我国居民近期肺癌发病水平仍将继续上升。

(二) 室内空气污染与肺癌

除烟草暴露外,室内空气污染与肺癌,特别是与女性肺癌的发病有重要的关系。在地处山区、农村人口占90%的我国云南省宣威市,男性和女性肺癌平均死亡率分别为27.66%和25.33%。高于我国一些大、中城市。调查发现,宣威肺癌的高发与工业污染未见明显联系,吸烟不是主要的危险因素,但生活燃料、室内燃煤空气污染却与肺癌发病关系密切。宣威市肺癌死亡率为2.08%~4.21%,差异很大。高、中和低发区肺癌死亡率分别为26.06%、22.27%和5.56%,烧烟煤的人口百分率分别为87.6%、60.1%和23.6%,二者之间存在相关关系。采集燃煤农户室内空气分析苯并芘浓度发现超过建议卫生标准6000倍,远远超过焦炉顶工作的暴露水平。分析认为,宣威肺癌高发区主要燃料烟煤将大量的致癌物排入室内,导致居民肺癌高发。对上海市区妇女非吸烟者肺癌危险因素的研究发现,厨房小环境污

染是肺癌发病的主要危险因素之一。有研究指出,油炸煎炒食物可造成空气中苯并芘明显污染。家庭妇女尿中苯并芘含量增高显然是来自厨房的空气污染。经常食用榨菜和经常食用菜油等,其相对危险度分别为 1.94、2.12 和 2.16;影响鳞癌发病的主要危险因素有厨房在卧室内和做饭时厨房内有较多烟雾等,相对危险度分别为 2.35 和 4.40。

(三) 职业暴露与肺癌

WHO 国际癌症研究中心公布的工业致癌物中,有 9 种被列为肺癌的致癌物,包括砷和某些砷的化合物、石棉、二氯甲醚和氯甲基甲醚、铬及铬酸盐、芥子气、焦油、煤的燃烧产物、矿物油和氯化乙烯;还有 12 种其他化合物被列为可疑致癌物,有镍和某些镍的化合物、红铁矿(氧化铁)、丙烯腈、铍和某些铍的化合物、镉和镉的化合物、硫酸二甲酯、表氯醇、六氯环己烷、异烟肼、铅和某些铅的化合物、2.3~7.8 四氯二苯并对二噁英和氯化亚乙烯等。

调查研究结果发现,我国云南锡矿工人中肺癌发病率异常增高主要与职业性暴露因素有关,如氡子体、砷和粉尘等,以及与职业因素有协同作用的如吸烟、慢支、受教育年限等因素。云锡矿工的肺癌发病风险,随着工作年限和暴露于氡和砷的年限增加而增加。高水平氡暴露矿工的肺癌风险是低水平暴露的 3.91 倍。随访广州市工厂职工的研究结果发现,接触粉尘者的肺癌死亡相对危险度为 1.53,其中男性接触粉尘者为 1.67,接触煤尘者为 3.24。男性职业接触粉尘和吸烟者全死因、恶性肿瘤(其中 >50% 为肺癌)和呼吸系统疾病的协同指数分别为 3.16、1.67 和 2.25,表现了职业接触粉尘与吸烟的协同作用。此外,接触环境焦炉逸散物、粉尘、温石棉和青石棉者均有增加肺癌的风险。

(四) 饮食营养与肺癌

营养与肺癌的关系是目前广泛重视的领域。维生素 A 和它的类似物(通称维甲类)与上皮分化有关。食物中如缺少维甲类,实验动物对致癌物质的敏感性增强。维甲类能抑制正常细胞因受辐射、化学致癌物或病毒引起的细胞转化过程,能抑制由化学致癌物诱导的大鼠移行细胞癌和鳞状细胞癌。进一步研究证明,维甲类能作为抗氧化剂直接抑制甲基胆蒽、苯并芘、亚硝胺的致癌作用和抑制某些致癌物与 DNA 的结合,拮抗促癌物的作用,因此可直接干扰癌变过程。最近,其他微量营养素如维生素 C、E、硒等均被认为能够降低肺癌危险度,土壤中硒、锌含量低的地区癌的发病率较高。越来越多的研究提示,绿茶中的茶多酚可能对具有预防作用。另外,在烹饪方面防癌也有关注。高温条件下烹饪肉类会产生杂环胺,已经发现其摄入过多会增加肺癌危险度。

(五) 遗传因素与肺癌

肺癌发病机制的分子生物学、免疫学和遗传学领域的研究目前十分活跃。越来越多的证据表明,遗传因素在肺癌发病的危险度方面起重要作用。所有组织学类型肺癌的发生都与多步骤累积的遗传学改变有关。这些遗传学改变包括等位基因缺失杂合性丢失、染色体不稳定和失衡、癌基因和抑癌基因突变,通过启动子超甲基化所致的表遗传性基因沉默和控制细胞增殖基因的异常表达等。在非小细胞肺癌中常见的基因异常包括 p53 突变,表皮生长因子受体(EGFR)及其配体 TGF- α 表达异常。此外,肺癌特别是小细胞肺癌存在分子遗传学事件是直接引起肺癌发病,抑或是恶性转化过程中产生的基因不稳定尚不清楚。

三、肺癌的预防

目前发现与肺癌发病密切相关的病因有吸烟、职业暴露、空气污染等，因此肺癌的预防即从消除这些危险因素入手。

(一) 控制吸烟

大量的流行病学研究证明了吸烟与肺癌发生的密切关系，吸烟使肺癌的发病率和病死率持续上升。在因肺癌死亡的患者中，90%是由吸烟，包括被动吸烟引起的，男性吸烟者肺癌病死率是不吸烟者的8~20倍，同时吸烟与肺癌的发生呈剂量-效应关系。有数据为证，如果每天吸烟25支，连续吸烟20年以上，肺癌的发病率就是2.27‰；如果每天吸烟15~24根，则可能降低到10万分之139；如果每天吸烟量为1~14支，则低至0.75‰。研究结果显示，在因肺癌死亡的病例中，80%男性、75%女性跟吸烟有关。有证据表明，和吸烟者生活在一起从而吸二手烟的人群罹患肺癌的风险上升20%~30%，每个公民都应该被告知吸烟和暴露于烟雾环境可对健康产生危害，导致成瘾并可威胁生命。中国是世界上最大的烟草生产国，我们目前年生产17 000亿支香烟，是世界第二烟草生产国——美国的2.5倍。同时我国也是世界上最大的烟草消费国，目前全球一共有11亿烟民。我国占了3.5亿；当然我国也是世界上最大的烟草受害国，每年约有100万人死于烟草相关疾病。如果现在的吸烟模式不变，控烟工作还不努力，估计到2025年，我国每年约有200万人死于烟草的相关疾病。到本世纪中叶，估计每年将有300万人死于烟草的相关疾病。

显然，降低肺癌死亡率需要采取有效的公共卫生措施来预防吸烟以及监督烟草制品和其他控制烟草措施。肺癌防治与控烟是关系我国人民健康十分重要和紧迫的事，关系着全面建设小康社会目标的实现和民族的强盛。我国政府历来重视控烟与癌症防治工作。2003年12月卫生部颁布了《中国癌症预防与控制规划纲要》(2004—2010年)，其中将肺癌防治列为重中之重，同时将控烟作为我国癌症预防与控制的主要策略。

吸烟和有吸烟史的人发生肺癌的风险明显增高，对于这些人，目前尚无可用的化学预防药物。如有可能，应该鼓励这些人参加化学预防研究。然而，我们也应该看到，中国的控烟与肺癌防治工作面临十分复杂而艰巨的情况，涉及社会经济增长与就业、某些地区的生计，烟民的行为习惯、青少年的教育、研究和开发有效的戒烟措施，以及有效的基于人群的控烟模式和经验。政府有关部门和相关的社团组织，只有持之以恒，通过长期不懈的努力，才能使这一问题逐步得到解决。

(二) 控制大气污染及职业防护

做好环境保护工作，有效地控制大气污染，从而达到预防肺癌的目的。随着城市和农村工业化进程和现代化进程的加快，空气污染、水污染、食品污染、环境污染，包括室内装修所造成的环境污染也都已经成为癌症发病率增高重要的因素。长期暴露于工作场所的致癌物质是导致肺癌高发的另一重要原因。解决职业暴露的关键问题是立法和执法，应尽量制定不同致癌物暴露的阈值，同时对从事相关职业的员工进行健康教育和防护培训也十分必要。对开采放射性矿石的矿区，应采取有效的防护措施，尽量减少工作人员受辐射的量。对暴露于致癌化合物的工人，必须采取各种切实有效的劳动防护措施，避免或减少与致癌因子的接触。

(三) 改变生活方式

中青年人由于工作、事业、婚姻、家庭、生活方面的种种压力,易产生精神上的压抑和抑郁,再加上不健康的生活方式,如吸闷烟、喝闷酒,对身心都会带来“污染”,从而导致免疫机制下降而引发疾病。值得强调的是,这些人群目前健康体检的意识并不强,往往到临床确诊时多已是肺癌晚期,失去了最佳治疗的时机。水果和蔬菜的高摄入与肺癌危险度降低相关。在不吸烟的肺癌患者中,可能影响肺癌的生活、饮食习惯的因素中保护因素是多吃胡萝卜和饮茶,危险因素是吃油炸食物和熏肉。1991年加拿大和美国两组报告说明胡萝卜素的摄入和肺癌的发生相关以后,很多地区开展了以胡萝卜素为主的干预试验。但在美国和芬兰开展的双盲临床试验迄今均为阴性结果,即补充高剂量的胡萝卜素不能降低肺癌的发生率,在芬兰的试验中甚至是有害的。健康的生活方式对肺癌发病率的影响越来越受到人们的关注。

(四) 肺癌的普查

随着医学现代化进程的加快,新一代螺旋CT扫描机和正电子计算机扫描技术(PET或PET-CT)的普及和推广,人民群众健康意识和健康体检意识的增强,医务人员对肺癌诊疗水平的提高,健康教育工作的不断深入,以及肺癌高发地区的高危人群筛查项目的开展等等,使早期肺癌的确诊率有所提高。NCCN-NSCLC专家建议有肺癌高危因素的人群应参加低剂量,非增强螺旋CT筛查的前瞻性研究,或其他可行的临床试验,鼓励高危人群参加正在进行的临床试验。目前,应用计算机进行痰细胞检查,不但可以初筛痰中的异常细胞,而且可以对相应的基因异常进行分析。这样不但大大提高了肺癌细胞的诊断率,而且可以诊断癌前病变,但仍需进一步验证。

(彭冰)

第二节 肺癌病理学

一、肺癌的病理学

肺癌有若干种组织学类型。本文分类根据WHO第四版(2004)肺肿瘤组织学分类。数项独立的研究已经证明该分类有很好的可重复性和应用价值(表8-4)。

表8-4 肺癌的WHO组织学分类(2004)

1. 鳞状细胞癌	4. 大细胞癌
1.1 乳头状	4.1 大细胞神经内分泌癌
1.2 透明细胞	4.1.1 复合性大细胞神经内分泌癌
1.3 小细胞	4.2 基底样癌
1.4 基底样	4.3 淋巴上皮瘤样癌
2. 小细胞癌	4.4 透明细胞癌
2.1 复合性小细胞癌	4.5 伴横纹肌样表型的大细胞癌

3. 乳腺癌	5. 腺鳞癌
3.1 腺癌，混合性亚型	6. 肉瘤样癌
3.2 腺泡性腺癌	6.1 多形性癌
3.3 乳头状腺癌	6.2 梭形细胞癌
3.4 细支气管肺泡癌	6.3 巨细胞癌
3.4.1 非黏液性	6.4 癌肉瘤
3.4.2 黏液性	6.5 肺母细胞瘤
3.4.3 混合性非黏液性及黏液性或未定性	7. 类癌
3.5 伴有黏液的实性腺癌	7.1 典型类癌
3.5.1 胎儿型腺癌	7.2 不典型类癌
3.5.2 黏液性（胶样）腺癌	8. 唾液腺肿瘤
3.5.3 黏黏液性囊腺癌	8.1 黏液表皮样癌
3.5.4 印戒细胞腺癌	8.2 腺样囊性癌
3.5.5 透明细胞腺癌	8.3 上皮—肌上皮癌

应当指出，该分类是基于光镜标准，使用不同的方法会严重影响分类结果。比如，腺鳞癌根据电镜的标准进行分类其比例要比单纯基于光镜的标准高得多；许多大细胞癌在超微结构上可归于腺癌、鳞状细胞癌或腺鳞癌（后面详细介绍）。

二、组织标本收集

适当的组织标本收集方法对于正确的肺肿瘤分类非常重要，有以下几种方法：①细胞学检查，包括痰液细胞学检查、支气管肺泡灌洗、支气管镜刷取和冲洗、细针穿刺细胞学以及胸液细胞学检查等。②活体组织学检查，包括纤维支气管镜活检、胸腔镜活检、手术切除获取标本和经皮肺穿刺活检等。组织标本离体后迅速固定在微创检查中非常重要，因为一般微创检查所取标本较少，很容易干涸、自溶而影响制片和镜下观察，造成诊断困难。当获取的小标本不能显示细胞分化方向不能作出具体分类时，可仅限于 SCLC 和 NSCLC 的分类。

三、组织学异质性

肺癌常表现组织学异质性，在显微镜下不同的切片中甚至同一切片不同的视野中可观察到不同的细胞形态和分化。约 50% 的肺癌可表现不只一种主要的组织学类型特征，这对肺肿瘤的分类具有重要意义，特别是在对小标本进行解释时。

1999 年 WHO 分类中所确定的关于最低限度的定义如腺鳞癌具有 10% 的腺癌和鳞癌成分，或多形性癌中具有梭形和（或）巨细胞癌成分仍然被保留，但已认识到这些标准比较武断，因为组织标本的大小会影响这些肿瘤的分类。虽然通过小标本如支气管镜或穿刺活检标本怀疑病变为这些肿瘤，但明确的诊断需要手术切除标本。然而，定义某种组学成分的比例对于某些病种如腺鳞癌和多形性癌的诊断非常有用。

四、肺神经内分泌肿瘤的概念

(一) 具有神经内分泌形态特征的肿瘤

肺的神经内分泌肿瘤是一类具有独特的形态学、超微结构、免疫组化和分子学特征的肿瘤，虽然在 WHO 分类中将它们归类于不同的形态学类型，但是关于这类肿瘤的一些概念值得讨论。形态学上可以识别的神经内分泌肿瘤的主要类型是小细胞癌（SCLC）、大细胞神经内分泌癌（LC-NEC）、典型类癌（TC）和不典型类癌（AC）。至于采用“典型类癌”和“不典型类癌”的命名有很多原因。临床医生对这些名称较为熟悉，而且这些肿瘤具有独特的形态特征，类似于身体其他部位发生的类癌。典型类癌和不典型类癌患者的年龄较 SCLC 和 LCNEC 患者年轻。高级别神经内分泌肿瘤中的 SCLC 和 LCNEC 形态学表现是有区别的，目前还未证实用于 SCLC 患者的化疗方案对 LCNEC 患者是否也有效。

关于四种主要类型的神经内分泌肿瘤的鉴别（见表 8-5），这四种类型的肿瘤在光镜下均表现不同程度的神经内分泌形态特征，包括器官样癌巢、栅栏状、小梁状排列和菊形团样结构，主要鉴别特征是核分裂活性和有无坏死的存在。不典型类癌的核分裂计数为 5~10 个/10HPF，但是该标准最近被修改成 2~10 个/2mm²（10HPF）。另外，出现坏死也是区分不典型类癌和典型类癌指标。细胞学的异型性不是可靠的诊断特征。核分裂计数 ≥11 个/2mm²（10 HPF）是区分 SCLC 和 LCNEC 与不典型类癌的主要标准。SCLC 和 LCNEC 通常有很高的核分裂率，坏死也往往比不典型类癌更广泛。LCNEC 与 SCLC 的区别是：细胞大、胞浆丰富、明显的核仁、泡状核或粗糙的染色质、多角状而非梭形细胞形态。LCNEC 的细胞形态类似于大细胞癌。关于不典型类癌与 LCNEC 有必要做进一步研究，以便更好的认识它们的临床特征和更适宜的治疗方法。

表 8-5 肺神经内分泌肿瘤的鉴别

组别	核分裂（/10 HPF）	坏死	其他
类癌	<2	无	肿瘤直径 ≥5cm
不典型类癌	2~10	可有点状坏死	
LCNEC	≥11	有，多为大片坏死	瘤细胞体大，多边形，胞质丰富，染色质细/粗，核仁明显
SCLC	≥11	常见，多为大片坏死	瘤细胞体小，短梭形，胞质稀少，染色质细，核仁无或不明显

越来越多的证据表明与 LCNEC 和 SCLC 相比，TC 和 AC 之间的关系更为密切。在临床上，20%~40% 的典型类癌和不典型类癌患者是不吸烟者，而实际上所有的 LCNEC 和 SCLC 患者均为吸烟者。LCNEC 和 SCLC 可具有组织学异质性，伴有其他类型的肺癌发生（如鳞状细胞癌、腺癌等），而在典型类癌和不典型类癌中不存在。与 LCNEC 相反，大多数典型类癌和不典型类癌可在光镜下诊断而无需进行免疫组化或电镜观察。遗传学资料也提示 LCNEC 与 SCLC 之间的关系比 TC 和 AC 更密切。许多遗传学标记物异常如 p53、Bel-2/bax、Cyclin D1、Rb 缺失和 3p 的 LOH 可在多数 LCNEC 和 SCLC 患者中存在，而表现这些遗传学异常的 TC 和 AC 患者较少见。

(二) 具有神经内分泌分化的非小细胞癌

一些肺癌在光镜下并不表现神经内分泌形态学特征，但可通过免疫组化和（或）超微

结构证实神经内分泌分化的存在。在 10% ~ 20% 的鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌中，可通过免疫组化显示神经内分泌分化特征，最常见的是腺癌。这些肿瘤总称为具有神经内分泌分化的非小细胞癌（NSCLC - ND）。学者们对此产生了更大的兴趣，这些患者的预后比缺乏神经内分泌分化特征的 NSCLC 是更好还是更差，以及它们对化疗的反应是更好还是更差等问题尚存在较大争议。因此到目前为止，这些肿瘤应根据传统的分类方法进行分类，同时注明是否存在神经内分泌分化。

五、各型肺癌的组织学特征

（一）鳞状细胞癌

鳞状细胞癌是常见的肺癌类型，约占肺癌的 40%。大多（80%）发生在男性，与吸烟关系密切。据报道，每日吸烟数量越多，发生鳞癌的概率越高。多数病例发生于段支气管，因而在 X 线检查时出现肺门或肺门周围肿块，但亦可见于周边，甚至位于胸膜下。约半数的患者有支气管阻塞的症状，如阻塞性肺炎、肺不张、肺萎缩。痰脱落细胞学阳性率较其他类型肺癌高。周围性鳞癌常呈结节状生长，边界清楚，较大的肿物，易发生中心坏死及空洞形成，发生钙化罕见。

1. 大体检查 肿块一般环绕大支气管，呈灰白灰褐色，质地较硬、粗糙。较大肿块，中心坏死形成空洞，形成空洞的癌常为鳞癌。少数情况下，肿块向支气管内呈息肉状突起，而支气管外蔓延较轻微。

早期鳞状细胞癌：

肺门型早期肺癌的定义是：①肿瘤位于主要支气管内（上至段支气管转入亚段支气管的位置）。②肿瘤局限于支气管壁内。③无淋巴结转移。

此种肺门型早期癌多数属于鳞癌，肉眼上可分为如下亚型：息肉型、结节型、浅表浸润型、混合型。肺门型早期鳞癌 5 年生存率超过 90%。

周围型 $PT_1N_0M_0$ 鳞癌不全是预后良好，5 年生存率少于 90%。由于直径 $\leq 2\text{cm}$ 的周围型鳞癌淋巴结转移的机会很低，因此周围型早期鳞癌应限定为直径 $\leq 2\text{cm}$ 的 $T_1N_0M_0$ 肿瘤。但此种小肿瘤实际工作中少见，可能是由于鳞癌较腺癌生长较快的原因。

2. 镜下特点 诊断恶性的依据是细胞异型性和浸润，如果出现角化和（或）细胞间桥，则为鳞状细胞癌。角化可以表现为单个细胞浆内的嗜酸性小体，或以角化珠的形式位于细胞外的团块。核具有异型性和多形性，通常表现为核深染，伴有锯齿状的胞界。如果细胞有较广泛的分化特征则为高分化；如在 20% 的癌组织内见有细胞角化、癌珠形成，为中分化；如仅见很少的角化细胞，或仅见有细胞间桥，则为低分化。如果上述诊断标准不够明确，有三种情况有助于诊断：①肿瘤细胞巢分层，即靠近周围结缔组织的一层细胞呈立方状或多边形，但其内的细胞变扁平，并与癌细胞和结缔组织的分界线平行分布。②肿瘤细胞巢中央坏死，这种图像亦见于腺癌。③鳞状细胞癌比其他类型显示更明显的结缔组织增生。

在典型的鳞状细胞癌中出现少数细胞内黏液仍应诊断为鳞状细胞癌，有研究发现，肺门型鳞癌有 10% 具有腺细胞的特点，而周围型鳞癌有 60% 具有腺癌特点。也就是说，半数以上的周围型鳞癌从严格意义上讲是腺鳞癌。

鳞状细胞癌中常见到对蛋白的异物巨细胞反应，栅状排列的肉芽肿，间质纤维组织增生及急、慢性炎症反应。

3. 电镜观察 鳞状细胞癌具有诊断意义的超微结构特征是,癌细胞之间有桥粒连接,并可见张力微丝附着,胞质内有成束的张力微丝存在。

4. 免疫组化 大多数鳞状细胞癌表达高分子量角蛋白(34pE12)、CK5/6 和 CEA,一些表达低分子角蛋白,极少表达 TTF-1、CK7 等。常见 p53 突变。

变异型:

(1) 乳头状亚型:为支气管内纤细的乳头状肿物,表面衬覆有异型的鳞状细胞,极轻或无间质浸润,可根据明确的细胞不典型性而确诊。

(2) 透明细胞亚型:由于多数细胞富含糖原而呈透明,但仍可见细胞角化及间桥。

(3) 小细胞亚型:是一类分化差的肿瘤细胞小的鳞状细胞癌,这些小瘤细胞保留非小细胞癌的特点,并显示局部鳞状分化。这种鳞癌的变异型,必须与复合性小细胞癌区别,后者为鳞状细胞癌和真正的小细胞癌相混合;前者缺乏小细胞癌特征性的核特点,具有粗或泡状的染色质,核仁更明显,胞浆更丰富,细胞界限更清楚,可见局部细胞间桥。

(4) 基底样亚型:呈明显的鳞状上皮分化的区域与实性肿瘤团块并存,周边部癌细胞具有明显的栅栏状排列,后者的中心可见凝固性坏死。此癌的预后较差,5 年生存率为 10%,I、II 期的中位生存期为 22 个月,其预后介于小细胞癌和可手术的非小细胞肺癌之间。

(二) 小细胞癌

小细胞癌占肺癌的 10%~20%,患者多为中、老年人,80% 以上为男性,与吸烟关系密切,85% 以上的患者为吸烟者。肿瘤生长迅速,早期易转移。

1. 大体检查 肿瘤大多为中央型,发生在大支气管,浸润性生长,将支气管包绕形成巨块。切面白色到褐色,质软易碎,常见出血坏死。偶尔可发生在肺外周部呈孤立结节。

2. 镜下特点 癌细胞较小,呈圆形、卵圆形、梭形、雀麦形,较淋巴细胞大,胞质稀少,胞界不清。核染色质呈细颗粒状,深染,核仁不明显或无。核分裂象多见,平均为 60~70 个/10HPF。癌细胞形成岛状、小梁状,并有菊形团,有时含有黏蛋白阳性物质。间质无促纤维形成反应也无明显的淋巴细胞或其他炎细胞的浸润。它可破坏、侵蚀支气管上皮,但很少取代支气管上皮。目前,尚未发现小细胞癌有原位癌这个侵袭前阶段。

有研究小组企图将未分化型小细胞癌从经典的小细胞癌中分出来。这种未分化的小细胞癌是由具有如下特征的小细胞构成:①核富含染色质、粗颗粒状或空泡状。②核仁小而显眼。③少而易见的胞浆。④细胞界限比较清楚。⑤免疫组化具有较多的上皮性特点,而较少的神经内分泌特点。此型肿瘤可划分到小细胞型鳞癌内。

支气管镜活检标本常有人为挤压,对于此种标本病理医生不得不仔细寻找有无完好区域,即使很小甚至远离组织块的单个游离肿瘤细胞,对于诊断很有帮助。内镜医生如果能在活检同时做细胞学涂片,对于是否为小细胞癌也很有帮助,在区分小细胞癌和非小细胞癌方面细胞学更有优势。

3. 免疫组化 大多数病例对于神经内分泌标记如 NSE、Syn、CgA、Leu7 呈阳性反应。角蛋白阳性。少于 10% 的小细胞癌神经内分泌标记阴性。约 90% 的小细胞癌 TTF-1 阳性。血清 NSE 升高,可作为检测小细胞癌病情的标记。与 Ewing 瘤或 PNET 不同,小细胞癌常为

O^{13} 阴性。Bcl-2 阳性。

4. 电镜 至少 2/3 病例胞质内可见直径 $>100\text{ nm}$ 的神经内分泌颗粒。

小细胞癌是个光镜诊断，不必通过电镜或免疫组化显示其神经内分泌分化，亦不必分级，因为所有的小细胞癌都属于高级别。化疗或放疗后约 20% 的病例转变为非小细胞癌。

变异型：复合性小细胞癌小细胞癌与另外一种成分复合组成的癌，这种复合成分可以是任何类型的非小细胞癌，通常为腺癌、鳞癌或大细胞癌，也可少见的梭形细胞或巨细胞癌。非小细胞癌的类型特别注明，如复合性小细胞癌和腺癌。

如果肿瘤中含有异质性肉瘤成分，则为复合性小细胞癌和肉瘤，应先将其归为小细胞癌的一个亚型，而不是癌肉瘤。

（三）腺癌

腺癌发病率不断增长，约占肺癌的 20%，约占女性肺癌的 50%，在男性所占比例较低，但其绝对数仍男性多于女性。它与吸烟有关，但腺癌也是非吸烟者中最常见的肺癌类型。大约 65% 位于周边部，77% 的肿瘤累及胸膜，常导致胸膜纤维化和胸膜皱褶，故有人称之为“疤痕癌”。Auerbach 复习 82 例疤痕癌，其中 72% 是腺癌。究竟是癌在前，还是疤痕在前，一直存在争论。最新的疤痕中胶原的免疫表型研究提示，癌组织中的疤痕形成是在癌发展过程中，宿主对肿瘤的一种促纤维形成反应。少数伴有假间皮瘤样生长方式的腺癌，可像间皮瘤一样使胸膜呈树皮样增厚。

1. 大体检查 腺癌通常位于周边部，可单发或多发，常侵犯胸膜，伴疤痕形成，使之呈楔形。肿瘤境界不清，呈灰黄色。如分泌大量黏液，则呈胶样。较大的肿瘤可发生坏死，但空洞极少见。偶尔，腺癌似鳞癌一样，在支气管内形成息肉样肿物。

2. 镜下特点 腺癌分为以下类型：

（1）混合型腺癌：是最常见的亚型，约占手术切除肺癌的 80%。除了组织亚型的混合外，其分化程度（高、中、低分化）和细胞不典型性（轻、中、重度）在不同的区域和组织块之间也存在混合。经验证明，许多直径小于 1.5 cm 的腺癌是有一种细胞类型构成，而较大的肿瘤常由 2 种或 2 种以上的细胞类型构成的。因为肿瘤细胞可由一种细胞类型化生成另一种细胞类型，而肿瘤细胞的间变则使问题更加复杂。

（2）腺泡样型：具有腺泡和小管结构的腺癌，这些腺泡和小管通常有产生黏液的、类似于支气管腺或支气管衬覆上皮的细胞组成。

（3）乳头状型：具有突出的乳头状结构，并由乳头状结构取代原来肺泡结构的腺癌。有两种乳头状结构：一种表面衬覆立方到低柱状非黏液（clara 细胞或 II 型肺泡细胞）细胞组成复杂的二级或三级乳头状分支；另一种由高柱状或立方状细胞组成，这些细胞有或无黏液分泌，沿自身的纤维间质生长并侵袭肺实质。单纯的乳头状分化非常少见。乳头状腺癌偶尔伴有砂粒体。

（4）细支气管肺泡癌：镜下必须具有单纯的细支气管肺泡样生长方式，并且无间质、血管或胸膜侵犯证据的腺癌。因为这个定义，需要对切除标本进行仔细的组织学检查，排除侵袭成分才能确诊。因而小的活检标本，如果呈细支气管肺泡样排列，可诊断为“腺癌，可能是细支气管肺泡癌”。如果发现侵袭成分，则应归类为腺癌与细支气管肺泡癌混合亚型，而不是单纯的细支气管肺泡癌。

细支气管肺泡癌又分为以下几种。

1) 非黏液性：通常是一个周围型肺结节，并见明显肺泡间隙，切面界限模糊，可见胸膜凹陷。通常与中央肺泡萎陷（纤维化）有关，易被误认为疤痕癌。镜下由 clara 细胞和（或）Ⅱ型肺泡细胞构成，沿肺泡壁生长并无间质浸润。

下列现象提示有间质浸润：即在通常伴有胶原化成纤维间质中，非黏液性肿瘤细胞排列成腺泡状、乳头状、管状或实性巢状，并伴有细胞不典型性和黏蛋白产物。侵袭性生长包括肿瘤侵犯胸膜、淋巴管、血管或转移。弹力纤维染色可显示胸膜和血管侵犯。此时应归类为混合性腺癌。

伴有复杂的二级或三级分支，衬以 clara 细胞或Ⅱ型肺泡细胞的乳头状生长方式者，被归类为乳头状腺癌，因为在肿瘤的其他部位容易见到明显的侵袭性生长。

近来研究提示，细支气管肺泡癌与不典型腺瘤样增生密切相关，或前者是后者发展的结果。与不典型增生相比，细支气管肺泡癌不典型性更明显、细胞更显柱状、细胞更拥挤，典型者大于 5mm（一般 >1cm）。

2) 黏液性：由高柱状细胞组成的黏液腺癌，癌细胞质内黏液量不多，肺泡腔扩张而充满黏液。典型的细胞核位于基底部，核中度不典型性，可从小而深染到中等大小，可见小核仁。沿肺泡壁生长，无间质侵袭。

此类肿瘤往往经气道播散，在肺内形成卫星灶。肿瘤可表现为孤立结节、多个结节或向大叶性肺炎那样整个肺叶因肿瘤而实变。肺的转移性腺癌可能极像黏液性细支气管肺泡癌。目前尚未发现此型的癌前病变。

3) 混合性黏液与非黏液或中间细胞型：一类由黏液（杯状细胞）和非黏液细胞（clara 细胞或Ⅱ型肺泡细胞）混合组成的类型，或一个肿瘤中无法区分这两种细胞类型。肿瘤沿肺泡壁生长，无间质浸润。此型少见。

4) 伴有黏液的实性腺癌：这类腺癌缺乏腺泡、腺管和乳头状结构，癌细胞呈实性团块。癌细胞分化好者呈印戒状，分化差者细胞较小，核居中，胞质内含黏液不明显。至少大于 5 个/2HPF 或更多的黏液细胞才能诊断此型。

组织化学染色黏蛋白对黏液卡红或经淀粉酶消化的 PAS 染色阳性，以此与大细胞癌区分。鳞状细胞癌和大细胞癌中可见少量的黏液小滴，且 <5 个/2HPF。

(5) 伴有混合亚型的腺癌：大多数腺癌为上述组织学亚型的混合体。这些肿瘤被称为混合性腺癌，组织排列方式在注释中说明。如腺癌伴有明显的已有侵袭的细支气管肺泡癌成分，则应被称为混合性细支气管肺泡癌和腺泡样腺癌。

(6) 变异型

1) 分化好的胎儿腺癌（同义词：上皮型肺母细胞瘤，似胎儿肺的内胚层瘤）本癌发生于 12~73 岁，临床上 2/3 患者无任何症状。

大体检查可发生在大支气管内，呈息肉状，并向支气管外扩散，侵至肺实质。

镜下肿瘤有较密集的分支状腺管，被覆假复层柱状上皮，类似胎儿肺小管结构，核下和核上糖原小泡使肿瘤表现为子宫内膜样，PAS 染色阳性。常见胞质丰富的、嗜酸性的实性细胞球体（桑葚胚），特别之处这些细胞核常呈毛玻璃样。可见核分裂象，无坏死。肿瘤间质稀少，为成熟的纤维性间叶组织。分化好的胎儿腺癌，可视为双向型肺母细胞瘤单向上皮分化的亚型，与双向型肺母细胞瘤的区别是，前者预后很好并无 p53 突变。Koss 等对 28 例肺

高分化胎儿型腺癌进行随访（平均 97 个月），结果发现本瘤术后复发率为 29%，死于本病的仅 14%，远低于肺母细胞瘤的术后复发率 43% 和因肺母细胞瘤而死亡的比例为 52%。因此，在小的活检标本中，见到分化好的胎儿腺癌，不能除外双向型肺母细胞瘤的可能。

2) 黏液样（胶样）腺癌：常有肺部透视发现，与周围型，柔软的实性肿块。镜下与胃肠道相同名称的肿瘤一样，瘤细胞呈小簇状漂浮在充满黏液的肺泡中，或衬覆于肺泡壁。

3) 黏液样囊腺癌：与卵巢相同名称的肿瘤相似，衬覆黏液柱状上皮的囊腔内充满大量黏液，此型预后比黏液样腺癌好的多。

4) 印戒细胞腺癌：大部分癌细胞呈印戒细胞样。

5) 透明细胞腺癌：腺癌细胞胞质广泛透明变。

（四）大细胞癌

大细胞癌的组织学诊断是在排除鳞癌、腺癌、小细胞癌和其他特殊型肺癌之后做出的，约占外科手术切除肺癌的 15% ~ 20%，男性多见。

1. 大体检查 约 50% 大细胞癌发生在大支气管，亦可有外周型。肿瘤常较大，直径 > 3cm，坏死或囊腔少见。

2. 镜下特点 大多数大细胞癌由多角形细胞构成，排列成实性细胞巢。癌细胞较大，胞质丰富，通常淡染、颗粒状或胞质透亮。核空泡状，核仁明显，核形多样，呈圆形、卵圆形或不规则形，常见核分裂、坏死灶及侵犯血管淋巴管，纤维间质较少。常可见到黏液，如果明显见到黏液产生应划归腺癌，若仅有少数或偶见产生黏蛋白的细胞存在，可归大细胞癌。

3. 电镜 大细胞癌无任何独立存在的超微结构特征，可出现细胞内或细胞间腔（腺癌分化特征，约 50%），分化好的桥粒和多重张力原纤维（鳞状细胞癌证据，约 11%），或两种特征都有（腺鳞癌，约占 15%），亦可见神经内分泌颗粒。近期运用免疫组化技术，对其进行分化表型研究证实，大细胞癌可向腺、鳞、神经内分泌单向分化，有的还可双向、三向分化。故在某种意义上，大细胞癌是一种杂类癌，在另一种意义上，它是一种暂时的类型。

变异型：

（1）大细胞神经内分泌癌：癌细胞一般较大，胞质中等量至丰富，核染色质从空泡状到细颗粒状。核仁常见，且通常较明显，此点可与小细胞癌区分。核分裂数不等，典型者 ≥ 11 个/10 HPF，平均为 75 个/10 HPF。癌细胞排列成器官样巢、小巢状、菊形团和栅栏状等一系列显示神经内分泌分化的特征。常见大面积坏死。

免疫组化或电镜证实神经内分泌分化特征。

复合性大细胞神经内分泌癌：伴有腺癌、鳞状细胞癌、巨细胞癌和（或）梭形细胞癌成分的大细胞神经内分泌癌。如果大细胞神经内分泌癌与小细胞癌混合，则归为小细胞癌的复合亚型。

（2）基底细胞癌：癌细胞相对较小，呈立方状到梭形，核染色质中等，呈细颗粒状，缺乏或只有点状核仁，胞质少，核分裂象多见，可达 15 ~ 44 个/10HPF。癌细胞排列成小叶状、小梁状，周边呈栅栏状等基底细胞样生长方式。粉刺型坏死常见，1/3 可见菊型团，无细胞间桥和单细胞角化。大约一半的病例与原位癌相关。免疫组化及电镜无神经内分泌分化特征。这种类型的肿瘤大约一半是单纯的基底细胞样癌，被归为大细胞癌的亚型，其余具有少量（< 50%）的鳞状细胞癌或腺癌成分的病例，分别被归为鳞状细胞癌（基底样亚型）

或腺癌。此癌预后较差，5 年存活率为 10%。

(3) 淋巴上皮样癌：此癌在西方国家少见，在东南亚却不少见，发生常和 EB 病毒有关。镜下与鼻咽部的淋巴上皮癌相似，癌细胞较大，核呈空泡状，核仁明显，形成片块或巢状，癌巢内及间质中富于淋巴细胞。

(4) 透明细胞癌：以癌细胞大、多角形、胞质水样透明或泡沫样为特点，可有/无糖原，核异型性明显，形状不规则，可见核分裂象。如见到鳞状或腺样分化，则应归类为鳞状细胞癌或腺癌的透明细胞亚型。应注意和转移性肾、甲状腺和唾液腺的透明细胞癌鉴别。

(5) 具有横纹肌样表型的大细胞癌：少见。常发生于具有大细胞癌形态肿瘤内分化较差的成分中，胞质内具有明显嗜酸性小球，小球由中间丝组成。

(五) 腺鳞癌

在同一个肺癌内，光镜下有明确的腺癌和鳞状细胞癌两种成分，其中每种成分至少占全部肿瘤的 10%。大多位于外周部，常伴有疤痕形成，提示与腺癌关系更密切。

(六) 肉瘤样癌

旧版称“伴多形性肉瘤样或肉瘤成分的癌”，是指一类含有肉瘤或肉瘤样（梭形和（或）巨细胞）成分的低分化非小细胞癌。现包括形态学上有连续的 5 个亚型：多形性癌（非小细胞癌和超过 10% 梭形细胞/巨细胞成分的癌）、梭形细胞癌、巨细胞癌、癌肉瘤和肺母细胞瘤。前 3 个亚型旧版列入“伴有梭形和（或）巨细胞的癌”，这一名称现已弃用。

大体所见：中央型的肿块可沿支气管腔向周围扩展而呈分支样结构，亦可呈息肉状向管腔内突出，常阻塞或破坏支气管；周围型肿块常侵及胸膜或累及纵隔、心包、胸壁，切面呈灰白灰红色，质中等，可呈鱼肉样，境界不清，常伴出血坏死灶。

1. 多形性癌 由同源性肉瘤样的梭形细胞或巨细胞成分与非小细胞癌组成。这些非小细胞癌可以是鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌或大细胞癌。应注明多形性癌中出现的腺癌或鳞癌成分，大细胞癌灶常见，但无须特别注明。梭形细胞和（或）巨细胞癌成分至少应占肿瘤的 10%。梭形细胞成分必须是同源性，可表现为梭形细胞癌、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤等；如果发现小细胞癌成分，则肿瘤应归类为复合性小细胞癌。如出现异质性成分，如明确的横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤等，则应诊断为癌肉瘤。

免疫组化 Keratin 和 EMA 阳性，可用来证实梭形细胞成分中癌的分化，但即使上皮标记阴性，这些肿瘤亦应被归为多形性癌。

2. 梭形细胞癌 一类只有梭形肿瘤细胞组成的癌。梭形细胞排列成束状或编织状，酷似梭形细胞肉瘤。从组织发生学上，这类肿瘤与鳞状细胞癌关系更密切。单纯的梭形细胞癌非常少见。如果梭形细胞成分与鳞状细胞癌、腺癌、巨细胞癌或大细胞癌成分混合存在，则应诊断为多形性癌。

免疫组化 Keratin 阳性，但某些肿瘤只表达 Vimentin。

3. 巨细胞癌 一组只有高度多形的多核和（或）单核瘤巨细胞组成的大细胞癌。这些多形性的癌细胞多弥漫分布，互不黏附。呈大多角形，胞质丰富，多呈嗜酸性或细小空泡状，单核或多核，核染色质深，粗颗粒状，核仁明显。癌细胞之间常有炎细胞浸润，除淋巴细胞外，尤以嗜中性白细胞为著，有的癌细胞内充满嗜中性白细胞。有些病例可见腺样分化灶，有黏液分泌，故有的学者认为此癌为分化差的腺癌的变型。