

# 肺癌 诊断思维与治疗策略

---

韩 乐 陈文娟 主编



陕西新华出版  
陕西科学技术出版社  
Shaanxi Science and Technology Press

# 肺癌诊断思维与治疗策略

韩 乐 陈文娟 主编

图书在版编目 ( CIP ) 数据

肺癌诊断思维与治疗策略 / 韩乐, 陈文娟主编. —  
西安: 陕西科学技术出版社, 2024.4  
ISBN 978-7-5369-8910-8

I. ①肺… II. ①韩… ②陈… III. ①肺癌—诊疗  
IV. ①R734.2

中国国家版本馆 CIP 数据核字 (2024) 第 045562 号

FEIAI ZHENDUAN SIWEI YU ZHILIAO CELUE

肺癌诊断思维与治疗策略

韩 乐 陈文娟 主编

---

责任编辑 高 曼

封面设计 段成凤

---

出 版 者 陕西科学技术出版社  
西安市曲江新区登高路 1388 号陕西新华出版传媒产业大厦 B 座  
电话 (029) 81205187 传真 (029) 81205155 邮编 710061  
<http://www.snstp.com>

发 行 者 陕西科学技术出版社  
电话 (029) 81205180 81206809

印 刷 陕西隆昌印刷有限公司

规 格 787 mm × 1092 mm 16 开本

印 张 15

字 数 260 千字

版 次 2024 年 4 月第 1 版

2024 年 4 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5369-8910-8

定 价 89.00 元

---

版权所有 翻印必究

## 编委成员名单

---

主 编 韩 乐 陕西省肿瘤医院

陈文娟 陕西省肿瘤医院

副主编 雷宝霞 陕西省肿瘤医院

张蓉蓉 靖边县人民医院

张寅斌 西安交通大学第二附属医院

编 委 丁彩霞 陕西省肿瘤医院

李坤隆 陕西省肿瘤医院

高欣娜 西北大学附属神木医院

叶德贵 靖边县人民医院

## 主编简介

---



韩乐，医学博士后，外科学博士，陕西省肿瘤医院肺癌中心副主任医师，西安交通大学硕士研究生导师，陕西中医药大学硕士研究生导师。本科毕业于西安交通大学临床医学专业，硕士毕业于吉林大学第二医院胸外科，博士毕业于空军军医大学唐都医院胸外科，西安交通大学基础医学院博士后，长期从事胸部肿瘤临床和科研工作。兼任中国研究型医院生物治疗专业委员会委员、陕西省老年学和老年医学协会肺癌专业委员会副主委、陕西省抗癌协会纵隔肿瘤专业委员会常委兼秘书、陕西省抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会常委等。作为中组部“西部之光”访问学者，在上海市胸科医院研学1年（主修肺癌、食管癌及纵隔肿瘤的外科治疗）。第五届陕西省“三秦最美医务工作者”。



陈文娟，肿瘤学博士，陕西省肿瘤医院副主任医师，内三科副主任。中国抗癌协会第二届青年理事，中国抗癌协会肿瘤标志专委会青委会委员，中国抗癌协会肿瘤标志专委会肿瘤伴随诊断与治疗学组副主委，陕西省抗癌协会老年肿瘤专委会副主委，陕西省老年学和老年医学学会肺癌专业委员会副主委，陕西省医促会临床研究与医学伦理专委会副主委，陕西省保健学会临床试验与研究专委会常委。主持省、厅级科研项目4项（1项重大课题），荣获“陕西省卫生厅基层医院医疗支援优秀个人”称号。

# 前 言

---

在我国，无论是发病率还是死亡率，肺癌均高居各大恶性肿瘤首位，它是最常见的恶性肿瘤，也是研究最多并最受关注的恶性肿瘤之一。近年来，随着对肺癌临床和基础研究的不断深入，肺癌相关领域得到了长足的发展和进步。

本书以肺癌的诊疗为主线，较为系统、全面地对肺癌的病因病理、临床分类、辅助检查、诊断、鉴别诊断和各种临床常用治疗方法等方面的知识进行了详细的阐述。整体体现了肺癌诊疗的新技术、新方法，既立足临床，考虑临床医务人员的实际需求，又体现肺癌治疗的新成果，理论和实际相结合。全书内容新颖全面，吸纳了近年来有关肺癌的新理论及新技术，为一本覆盖面广、实践性强的参考书籍。

虽然在编写过程中编者精益求精，对稿件进行了多次认真修改，但由于编写经验不足，加之时间有限，书中难免存在不足之处，敬请广大读者提出宝贵的修改建议，以期再版时修正完善。

编 者

2024 年 1 月

---

---

# 目 录

---

<b>第一章 肺癌病理学研究</b> .....	1
第一节 肺癌的病理分类 .....	1
第二节 病理学类型在治疗中的指导作用 .....	10
<b>第二章 肺癌分期及治疗指南</b> .....	14
第一节 肺癌分期 .....	14
第二节 肺癌治疗指南 .....	16
<b>第三章 肺癌临床诊断</b> .....	36
第一节 临床表现 .....	36
第二节 分子诊断 .....	43
第三节 影像学诊断 .....	47
<b>第四章 肺癌外科治疗</b> .....	83
第一节 肺癌外科治疗总论 .....	83
第二节 胸腔镜下肺叶切除术 .....	95
第三节 胸腔镜下解剖性肺段切除术 .....	108
第四节 胸腔镜下复合肺叶切除术 .....	117
第五节 胸腔镜下全肺切除术 .....	121
<b>第五章 肺癌药物治疗</b> .....	127
第一节 肺癌药物治疗总论 .....	127

第二节 肺癌的化学治疗 .....	134
第三节 肺癌的免疫治疗 .....	146
第四节 肺癌的靶向治疗 .....	161
第六章 肺癌的放射治疗 .....	181
第七章 肺癌的介入治疗 .....	195
第八章 肺癌疗效评价 .....	203
第九章 肺癌预后和预测 .....	216
参考文献 .....	227

---

---

# 第一章 肺癌病理学研究

## 第一节 肺癌的病理分类

### 一、2015年版WHO肺癌病理分类

2015年版WHO肺癌分类中，肺癌的类型主要包括腺癌、鳞状细胞癌、神经内分泌肿瘤、大细胞癌、腺鳞癌、肉瘤样癌、癌肉瘤、肺母细胞瘤、其他及未分类癌、涎腺型肿瘤等。

#### （一）肺腺癌病理分类

2015年版WHO肺腺癌的分类具体如下：①浸润型腺癌：贴壁型腺癌、腺泡型腺癌、乳头型腺癌、微乳头型腺癌、实性型腺癌、浸润性黏液腺癌、混合型浸润性黏液和非黏液腺癌、胶样型腺癌、胎儿型腺癌、肠型腺癌。②微小浸润性腺癌：非黏液性、黏液性。③浸润前病变：不典型腺瘤样增生、原位腺癌（非黏液性、黏液性）。

与2004年版WHO肺癌分类相比较，2015年版WHO肺癌分类中变化最大的部分是肺腺癌的分类。首先，取消了细支气管肺泡癌（bronchioloalveolar carcinoma, BAC）这一类型，并且根据肿瘤的大小、有无贴壁生长模式以外的生长模式、有无间质浸润及浸润灶的大小、有无淋巴管和血管浸润、有无胸膜浸润、有无肿瘤坏死、有无通过肺泡腔播散等情况，把原来诊断为细支气管肺泡癌（BAC）的病例分别诊断为原位腺癌、微小浸润性腺癌、贴壁生长为主型腺癌和伴贴壁生长为主的浸润性黏液腺癌。

原位腺癌的诊断必须满足以下条件：①病灶 $\leq 3$  cm的局限性腺癌；②纯粹的贴壁生长模式；③无间质、血管或胸膜浸润；④无贴壁生长以外的生长模式，比如腺泡、乳头、微乳头、实性、胶样、肠型、胎儿型或浸润性黏液腺癌等；⑤无肿瘤坏死；⑥无血管或胸膜浸润。原位腺癌在影像上表现为磨玻璃样病灶，预后非常好，病灶经完整切除后可

治愈，5年无病生存率为100%。

微小浸润性腺癌的诊断标准是：①病灶 $\leq 3$  cm的局限性腺癌；②贴壁生长为主；③任何一个浸润灶最大径 $\leq 0.5$  cm；④浸润灶包括：贴壁生长以外的生长模式，比如腺泡、乳头、微乳头、实性、胶样、肠型、胎儿型或浸润性黏液腺癌等；肿瘤细胞浸润肌纤维母细胞构成的间质；⑤无淋巴管、血管、气道或胸膜浸润；⑥无肿瘤坏死；⑦无气道播散。微小浸润性腺癌在影像上表现为磨玻璃样为主伴部分实性病灶，预后好，病灶经完整切除后5年无病生存率几乎100%。

2015年版WHO肺腺癌分类中，浸润性腺癌的类型有贴壁型、腺泡型、乳头型、微乳头型、实性型腺癌，取消了混合型腺癌。现在浸润性腺癌主要分为5种生长方式：贴壁生长型、腺泡生长型、乳头状生长型、微乳头状生长型和实性生长型，其5年无病生存率分别为93.5%、83.7%、75.0%、44.4%和62.5%。浸润性腺癌的变异型取消了印戒细胞腺癌和透明细胞腺癌这2个亚型，而增加了肠型腺癌这一亚型。肠型腺癌是指组织学形态与结直肠癌相似的原发性肺腺癌，肠型腺癌的免疫组化可以表达CDX2、CK20、Villin等肠癌标记，同时也可表达CK7和TTF-1。诊断肠型腺癌时必须在临床上先排除原发性肠癌肺转移后再考虑这一诊断。另外，如果TTF-1阳性，则可支持肠型腺癌的诊断。

因为部分腺癌亚型具有表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）和KRAS突变，以及间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）重排，因此分子与组织学亚型的相关性在预测患者预后中具有重要意义，同时也可以根据分子改变特点选择合适的治疗方案。2015年版WHO肺腺癌分类中的组织学分型与分子改变有显著相关性。相关性研究表明，与EGFR突变频率相关的组织学类型包括不典型腺瘤样增生、微小浸润性癌、贴壁生长型和乳头状型（分别为85.7%、83.3%、71.4%和68.5%），其次是腺泡生长型（38.4%）和微乳头状生长型（40.1%）亚型；而实性生长亚型比较少见，仅为14.3%。来自韩国的一项研究显示，EGFR突变与贴壁生长型和微乳头型腺癌具有显著的组织表型-基因型相关性；突变主要在腺泡生长型（23.1%）和实体生长型（25.0%）中，其次是微小浸润性癌（8.3%）和乳头状生长型（4.5%），而在原位腺癌或贴壁生长型中没有发现KRAS有突变，所有浸润性黏液腺癌都具有KRAS突变；病理形态学研究提示，在含有印戒细胞的黏液型或实性腺癌中，ALK融合基因的发生率高于其他类型的肺腺癌（46.2% VS 8.0%）。

## (二) 肺鳞癌病理分类

肺鳞癌的分类较简单, 具体为: ①鳞状细胞癌: 角化型鳞状细胞癌、非角化型鳞状细胞癌、基底细胞样型鳞状细胞癌; ②浸润前病变: 鳞状细胞原位癌。

与 2004 年版 WHO 肺癌分类相比较, 2015 年版 WHO 肺癌分类中鳞状细胞癌的变化不大, 只是把原来属于大细胞癌的基底细胞样癌亚型划归鳞状细胞癌的基底样鳞状细胞癌亚型。角化型鳞状细胞癌由于在光镜下可观察到鳞状细胞癌具有角化现象和细胞间桥, 因此不需要免疫组化标记就可以诊断。对于非角化型和基底样鳞状细胞癌, 则需要依靠免疫组化标记才能准确诊断, 否则无法与大细胞癌和实性腺癌相鉴别。p63 和 p40 是目前鳞状细胞癌的主要标记蛋白。研究表明, p63 在鳞状细胞癌中表达灵敏度高, 但是其特异性低, 在一些其他肿瘤类型中也会表达, 比如腺癌以及淋巴瘤等。p40 是一个比较新的鳞状细胞癌标记蛋白, 具有与 p63 一样的灵敏度, 而且其特异性更高。在分化差或未分化的非小细胞肺癌中, 细胞角蛋白 CK5/6 也用来辅助鳞状细胞癌的标记。但是需要注意的是, 偶尔肿瘤同时含有腺癌和鳞状细胞癌 2 种组织学亚型, 如果其中每种成分 > 10%, 则诊断为腺鳞癌。在 2015 年以前的 WHO 肺癌分类中, 基底样鳞状细胞癌原来是属于大细胞癌的基底细胞样癌亚型, 但是由于其免疫组化显示鳞状细胞癌标记 (例如 p40、p63 和 CK5/6) 阳性, 因此 2015 年版 WHO 分类中将其归入鳞状细胞癌。但是有时候基底样鳞状细胞癌在很多方面与小细胞癌难以鉴别, 如肿瘤周围有栅栏状排列、中央呈粉刺样坏死、可见菊形团及大量的核分裂, 偶尔还表达 CD56、CgA 和 Syn, 这时候二者鉴别诊断就非常困难, 由于治疗原则不同, 区分二者就显得非常有意义。

## (三) 肺神经内分泌肿瘤病理分类

神经内分泌肿瘤的分类具体如下。①小细胞癌: 混合性小细胞癌; ②大细胞神经内分泌癌: 混合性大细胞神经内分泌癌; ③类癌: 典型类癌、不典型类癌; ④浸润前病变: 弥散性特发性神经内分泌细胞增生。

对于神经内分泌肿瘤, 在 2015 年版 WHO 肺癌分类中, 除了将大细胞神经内分泌癌从原来的大细胞癌中的亚型归入神经内分泌肿瘤中的亚型以外, 各类型的诊断标准与 2004 年版的国际分类没有大的变化。肺的神经内分泌肿瘤尚不能按照胃肠神经内分泌肿瘤进行分级, 应根据组织结构和细胞形态、核分裂象和 / 或坏死灶来区分类癌、不典型类癌、小细胞癌和大细胞神经内分泌癌。而小细胞癌与大细胞神经内分泌癌则根据肿瘤

细胞的大小、胞质丰富程度以及核仁清晰程度来区分。在病理及临床工作中，区分高级别神经内分泌肿瘤（包括小细胞癌和大细胞神经内分泌癌）与类癌是非常重要的。这是因为一方面，小细胞癌和大细胞神经内分泌癌在基因表型及发生机制上具有相似性，但与类癌不存在相关性；另一方面，高级别神经内分泌肿瘤是肺肿瘤中最具侵袭性的亚型之一，且患者多有大量吸烟史，而类癌通常预后良好，患者通常没有吸烟史。另外，小细胞癌中存在复合性小细胞癌，当小细胞癌中出现了任何其他的一种肿瘤成分，无论比例多少，都称为复合性小细胞癌。

#### （四）其他类型肺癌病理分类

与 2004 年版 WHO 肺癌分类相比较，2015 年版 WHO 肺癌分类中大细胞癌的分类是变化较大的部分之一，其中大细胞神经内分泌癌亚型被归入神经内分泌肿瘤、基底细胞样癌被归入鳞状细胞癌、淋巴上皮瘤样癌被归入其他及未分化癌，取消了透明细胞癌和横纹肌样癌这 2 个亚型。因此，2015 版的大细胞癌只包括未分化的非小细胞癌。同时，由于免疫组化在肺癌中的广泛应用，可以把相当一部分以前根据光镜下形态诊断为大细胞癌的病例，依据它们的免疫组化标记 TTF-1、CK7、Napsin-A、CK5/6、p40、p63 等表达结果，分别诊断为低分化腺癌和低分化鳞状细胞癌，大大降低大细胞癌的诊断率。

2015 年版 WHO 分类中对于其他类型的癌也进行了更新和修订。淋巴上皮瘤样癌原来属于大细胞癌中的亚型，现在被归为其他及未分类癌。其他及未分类癌还包括 NUT 癌。NUT 癌也称为中线癌，目前预后很差，暂未有非常好的治疗方案。

#### （五）小活检标本和细胞学标本病理分类

在 2015 年版 WHO 肺癌分类中，专门对肺的小活检标本和细胞学标本的分类进行了详细规定。肺的小活检标本和细胞学标本的病理诊断的首要任务是明确病变是否为癌，如果是癌应进一步明确是小细胞癌还是非小细胞癌，如果是非小细胞癌还应做出是腺癌还是鳞状细胞癌的诊断，以满足临床制订治疗方案的需求。

因为有将近 70% 肺癌患者无法进行手术治疗，所以对于进展期的非小细胞癌患者的小活检标本和细胞学标本的病理诊断，应减少或不宜诊断为“非小细胞癌”，应该进一步进行组织学分类和分子检测。为了充分利用有限的标本进行病理诊断和分子检测，使标本利用最大化，专门制定了小活检标本和细胞学标本的诊断流程，如图 1-1 所示。

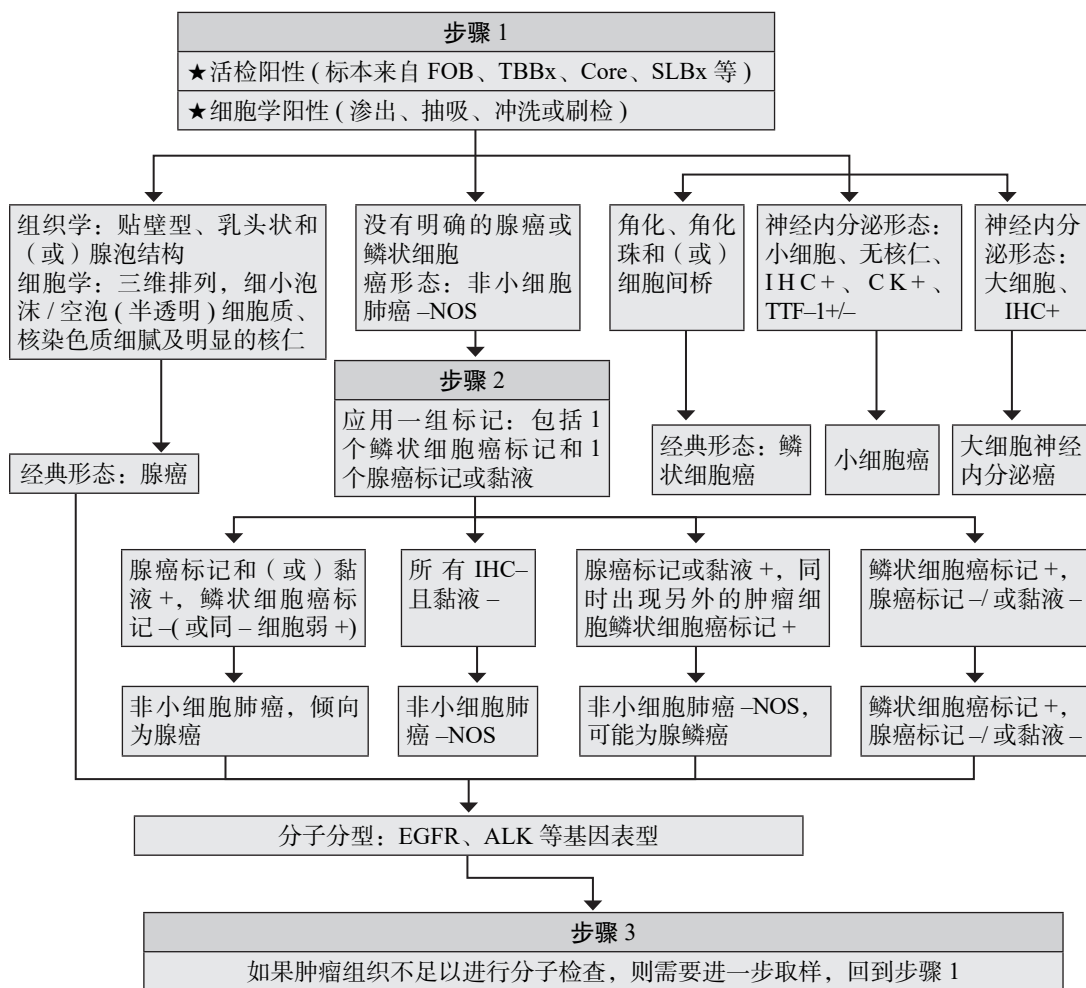


图 1-1 肺癌活检标本的诊断流程

对于在光镜下有明确腺样或鳞状分化特征的非小细胞癌，应明确诊断为肺腺癌或鳞状细胞癌；对于在光镜下没有明确腺样或鳞状分化特征的非小细胞癌，应借助免疫组化染色和组织化学染色尽可能判断出腺癌和鳞状细胞癌的分类。因此，2015 年版 WHO 肺癌分类中特别强调免疫组化和黏液染色的重要性。

支持腺癌诊断的免疫组织标记有 TTF-1、Napsin-A、CK7，支持腺癌诊断的组织化学染色有黏液染色；支持鳞状细胞癌诊断的免疫组织标记有 p40、p63、CK5/6。当在光镜下没有明确的腺癌生长方式，但 TTF-1 和（或）黏液染色阳性，而 p63 阴性时，应诊断为 NSCLC- 倾向腺癌；当在光镜下不存在明确的鳞状细胞癌特征，但 p40、p63、

CK5/6 等标记阳性，而 TTF-1 和（或）黏液染色阴性时，应诊断为 NSCLC- 倾向鳞癌。如果肿瘤细胞 TTF-1 强阳性，无论鳞癌标志物表达程度如何，均应诊断为 NSCLC- 倾向腺癌；当鳞癌标记和腺癌标记分别表达于不同的细胞群体时，则提示为腺鳞癌。

对于部分小活检和（或）细胞学的病例，通过形态学观察、免疫组化和组织化学染色后仍然无法明确其为腺癌或鳞癌分化的非小细胞肺癌，可诊断为非特异性非小细胞肺癌。对于形态学不提示神经内分泌分化的肿瘤，不宜进行神经内分泌相关的免疫组化标记检测，以便节省组织用于分子检测，使靶向治疗的可能最大化。

由于小活检标本的局限性和肺癌的高度异质性，对于小活检标本不要做出原位腺癌和微小浸润性腺癌的诊断，当小活检标本中仅见贴壁生长方式时，应标明“不排除存在浸润成分的可能”。小活检标本也不要做出大细胞癌和肉瘤样癌类型的诊断，此时可诊断为非特异性非小细胞肺癌。

## 二、2021 年版 WHO 肺癌病理分类

世界卫生组织( World Health Organization, WHO )发布的《WHO 肺部肿瘤组织学分类》(第 5 版, 2021 年), 对肺部肿瘤类型的划分做出了新的调整, 将对今后医疗工作产生深刻影响。

### (一) WHO 肺癌分类的新旧版本对比

WHO 的肺癌分类从 2004 年到 2015 年, 再到 2021 年逐步在变化, 从 2004—2015 年的变化花了 11 年的时间, 而从 2015 年至今仅仅花了 6 年的时间就完成更新。在未来, 随着基因分子、免疫及临床系列的研究, 肯定不止于今天这个版本, 还会再次更新。

在 2004 年版中, WHO 肺癌分类中不再使用支气管肺泡癌这个概念, 提出原位腺癌( adenocarcinoma in situ, AIS )和微浸润腺癌( minimally invasive adenocarcinoma, MIA )概念, AIS 被正式认定为肺腺癌的浸润前病变。2004 版分类中, 提倡对浸润性腺癌的组织学进行详细诊断模式, 同时也提出晚期非小细胞肺癌一定要做 EGFR 基因检测。

到 2015 年时, WHO 提出气腔扩散的理论。肿瘤不只通过血管、淋巴道进行转移, 还可以通过气道转移, 即气腔转移。气腔转移为最新确认的一种肺癌的扩散方式, 推荐肺叶切除。同时, WHO 强调所有的患者都要做分子分型的分析, 尤其是晚期的患者。WHO 同时也强调了免疫组化确定组织学分型。

2021年版中，将原位腺癌和非典型腺瘤样增生（atypical adenomatous hyperplasia, AAH）定为前驱病变，这是2021年这一版里的最大变化。概括来讲，2015年，肺腺癌分为浸润前病变和浸润性病变。浸润前病变，包括AAH和AIS；浸润性病变，包括微浸润腺癌和浸润性腺癌。

2021年版腺体前驱病变代替了浸润前病变，这将对治疗、患者的诊断造成新的问题。肺原位癌患者是否是肺癌已成为新的问题，这些都需要临床医师深入理解。

## （二）2021年版WHO肺腺癌新分类的临床病理解析

### 1. 相关概念

（1）从临床病理角度分析：非典型腺瘤样增生通常是 $\leq 5$  mm的病灶，局部的肺泡上皮细胞呈轻度到中度的非典型增生。

1）原位腺癌：通常是 $\leq 30$  mm局限性的病灶，肿瘤细胞沿着肺泡内壁框架生长，且没有基膜的浸润，也就是没有突破基膜。

2）微浸润腺癌：微浸润腺癌是 $\leq 30$  mm的孤立的腺癌，以上皮结构为主，已有基膜的突破。

3）浸润性腺癌：是一种恶性上皮肿瘤，具有腺体分化、黏蛋白产生或肺细胞标志物表达，肿瘤表现为腺泡状、乳头状、微乳头状、鳞状或实体状生长方式。

（2）新旧版概念的对比：肺腺癌中的概念有腺体前驱病变、癌前病变、浸润前病变。目前没有明确这3个概念是否有重叠，下面从临床的角度做一个解析。

1）腺体前驱病变：特指肺腺癌中存在的癌前病变，是病变向肺腺癌发展的一种过渡阶段。2021年版WHO肺部肿瘤组织学分类中，首次将AAH和AIS均归为腺体前驱病变一类，将其从肺腺癌中剔除。从理论上讲，因为AIS不再是肺癌范畴，AIS的患者是否手术切除治疗需要慎重思考。

2）癌前病变：指某些具有癌变潜能的病变。肺腺癌中的癌前病变等同于腺体前驱病变的概念，但癌前病变的定义较腺体前驱病变更广。

3）浸润前病变：按照肺腺癌细胞是否突破基膜，分为浸润前病变和浸润性病变。2015年版WHO分型中，浸润前病变包括AAH和AIS。2021年版WHO新分型中，取消了浸润前病变的概念，以腺体前驱病变替代。浸润前病变生长缓慢，预后较好。

2015年版肺腺癌分类中，腺体前驱病变叫浸润前病变，也就是AAH和原位癌，与

2021年版比较，原位癌的病理定义没有太大的变化，只是把它挪了位置。“浸润前病变”和“腺体前驱病变”中的原位癌的定义均为“异常细胞未突破基膜”。名称不同，无本质变化。

## 2. 临床影像的对比

临床上，手术做完，被切下来的不论是AAH、微浸润腺癌，还是原位癌，完整切除病灶后，5年生存率都很好。最重要的是，临床医生如何在手术前甄别这是AAH、原位癌、微浸润腺癌，还是浸润腺癌非常重要。

临床影像分析提示：AAH体积小，密度低。当密度增高，而且体积增大时，就可能发展成AIS。当出现实性成分比小于50%时，就可能是MIA。如果实性成分比大于50%，则可能是浸润性腺癌。所以临床医生一定要在临床影像学上做深刻分析，这样能够为患者后面的治疗决策提供帮助。

## 3. 原位癌临床病理特征

### (1) 定义及诊断标准。

1) 原位癌定义(2015版)：原位腺癌是 $\leq 3$  cm的局限性的腺癌，生长仅限于肿瘤细胞沿着原有的肺泡结构生长，无间质、血管或胸膜浸润。无气腔播散，不可见肿瘤细胞浸润。原位腺癌多为非黏液性，很少有黏液性的病例发生。

2) 原位癌定义(2021版)：直径 $\leq 30$  mm，基膜内生长，无间质、血管或胸膜侵犯，未见浸润性腺癌，不通过空域扩散，细胞类型多为非黏液性，很少为黏液性，细胞壁间隔增生是常见的，特别是在非黏液腺原位癌中。

两版基本上无变化，即大于或等于30 mm，有肿瘤细胞，但没有突破基膜，很少为黏液性的。

(2) 临床特征：2021年，强调手术切除的完整标本用于诊断；与CT影像结合，对于含有实性成分的病灶须仔细评判；对于mGGN须排除转移。如果是做一个介入、导航或CT穿刺的小标本，如此就诊断为原位癌是非常有风险的，这在2021版是不被接受的。另外，在做临床病理诊断的时候，病理医生也要与临床结合。如果临床的病灶不是单纯性的磨玻璃结节，而是混合性结节时，做出原位癌的诊断要谨慎。

因此，从临床特征上，原位癌主要是有2个特点，一是发展比较缓慢，体积倍增时间超过800 d；二是完全切除的手术效果很好，5年生存率为100%。

(3) 分子生物学特征：从 AAH 到原位癌，其实分子生物学特征有一系列的变化，比如说从 AAH 到 AIS，再到 MIA，EGFR 等驱动基因突变发生率逐渐增高。EGFR、KRAS 突变与 GGN 增长正相关，而驱动基因野生型 GGN 增长相对缓慢。

从分子生物学上来讲，AIS 是介于 AAH 和 MIA 之间的一个类型，是一个过渡阶段。这个过渡阶段有的停留时间长一点，有的停留时间短一点。

(4) 免疫组化：从免疫组化的角度分析，原位癌的一些免疫组化特征与微浸润腺癌（MIA）高度相似。因此，不能单纯地认为它是一个良性病变，有恶性的微浸润腺癌的方向发展的潜能或者特征。

1) 组织病理描述：AIS  $\leq$  30 mm，肿瘤细胞沿着肺泡结构生长，没有间质、血管、胸膜浸润。

2) AIS 分为非黏液型和黏液型：①几乎所有 AIS 病例都是非黏液性的；②黏液性 AIS 异常罕见，其由高柱状细胞与基底核和丰富的胞质黏蛋白组成，有时这些细胞类似于杯状细胞；③对于黏液性 AIS 的诊断要非常谨慎，排除 MIA，再次强调小标本不适宜为 AIS 诊断标本。

3) MPLCS：多原发 AIS 须排除转移性病灶。

(5) 细胞学：新版分类也对 AIS 细胞进行了描述，但更明确指出了小标本细胞学对 AIS 诊断的局限性，强调 AIS 的病理诊断标本应为手术全切病灶的大标本。

经皮细针吸出组织学证实的原位腺癌：扁平的腺癌细胞，上皮细胞均匀，细胞异型性小，细胞核染色质细小，分布均匀，核仁呈针状。可见核内包涵体。

(6) 预后。

1) 完整地切除 AIS，DFS 和 RFS 均为 100%，基本上是可以治愈的。

2) AIS 的 CT 表现为  $<$  10 mm 的 GGN。

3) 关于手术应该怎么做，国际上有非常深入的探讨，如日本学者根据病灶的大小和实性成分情况选择手术方式的 RCT 研究。

4) 实性成分增加，应考虑手术，肺段切除、楔形切除都是有效的术式。完全切除病灶即可获得相同的预后。