

肺癌小活检标本病理诊断规范专家共识

中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌病理学组 肺癌小活检标本病理诊断规范
共识专家组

执笔人:李媛(复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海
200032)

通信作者:林冬梅(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所病理科 恶性肿瘤发病
机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142),Email:lindm3@163.com

【摘要】 肺癌患者小活检标本病理诊断至关重要,尤其是对于晚期肺癌患者,其精准治疗取决于准确的肺癌病理类型及相应的分子病理检测。本共识结合第 5 版 WHO 肺癌组织学分类、相关临床肺癌诊治指南或共识要求及有关临床病理研究进展,对肺癌小活检标本诊断术语、病理亚型诊断注意事项、标志物使用及其特点、诊断局限性等方面进行说明或推荐,旨在加强肺癌小活检标本组织病理诊断的同质性及规范性,进一步提高肺癌亚型诊断准确性。

Expert consensus on the pathological diagnosis of small biopsy specimens of lung cancer

Chinese Anti-Cancer Association, Lung Cancer Study Group of Committee of Oncopathology, Expert Group on Pathological Diagnosis of Small Biopsy Specimens of Lung Cancer

Corresponding author: Lin Dongmei (Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Pathology, Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China), Email: lindm3@163.com

精准的组织病理分型和分子分型在肺癌患者治疗方案的选择和预后判断中发挥着重要的作用,部分肺癌患者就诊时已处于进展期,无法手术切除,因此小活检标本诊断显得尤为重要。为进一步加强肺癌小活检标本组织病理诊断的规范性,提高组织病理诊断的同质性,为临床治疗策略提供精准的诊断依据,中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌病理学组经过广泛讨论,结合学科前沿进展分类要求及国内临床实践,对肺癌小活检标本规范化病理诊断达成共识意见,以指导临床实践。

一、肺癌小活检标本病理诊断原则及诊断规范

肺癌小活检标本病理诊断的首要任务在于明确是肿瘤,还是非肿瘤性病变。如是肿瘤,应首先除外转移性肿瘤。对于无法手术切除的晚期(进展

期)原发性非小细胞癌患者,应借助免疫组织化学染色尽可能区分出腺癌或鳞状细胞癌等组织学类型。对复发转移患者,若有条件,建议患者重新活检,进行组织病理诊断及治疗相关分子标志物的检测。肺癌小活检病理诊断具有一定局限性,主要体现在获取组织量是否充足、肿瘤病变形态是否典型以及肺癌组织学和生物学的异质性。在临床工作中,当活检标本取材不理想,可供诊断组织/细胞过少或肿瘤分化程度较差,使得小活检标本病理诊断极具挑战性。因此,亟需通过肺癌多学科协作,使肺癌小活检标本在保证明确诊断和分型的前提下,可以提供足量的组织标本以供后续治疗相关标志物的检测。精简有效的免疫组织化学标记套餐,可满足绝大部分肺癌的组织学分型,并为后续分子检

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20221027-00889

收稿日期 2022-10-27 本文编辑 常秀青

引用本文:中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌病理学组,肺癌小活检标本病理诊断规范专家共识. 肺癌小活检标本病理诊断规范专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(4): 333-340. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20221027-00889.



测预留足够组织。已明确病理类型且经靶向治疗后进展的小活检标本或细胞学标本,以及肺癌组织学形态典型者可不免疫组织化学检测,只有当怀疑小细胞转化或组织亚型形态学特征不明确时,建议用尽可能少的组织进行免疫组织化学检测证实其组织类型,保留尽量多的组织做相关基因检测。

(一)肺癌小活检病理诊断原则

1. 肺小活检及细胞学标本,应尽可能明确病变、恶性及病理分型。

2. 非小细胞癌,非特殊型(non-small cell carcinoma, not otherwise specified)应当是排除性诊断,在小活检诊断中应尽可能少使用。必须在形态学、免疫表型或特殊染色均没有明确提示鳞状细胞癌、腺癌或神经内分泌癌分化时,方可诊断为非小细胞癌,非特殊型。

3. 小活检及细胞学标本诊断中不应使用“非鳞状细胞癌”的诊断,应使用腺癌、鳞状细胞癌、非小细胞癌,非特殊型等规范性诊断术语。

4. 考虑为肿瘤或可疑肿瘤的细胞学标本,应尽可能制作细胞蜡块。当有配对的细胞学和小活检组织标本时,小活检标本及细胞学标本应尽可能对照并保持诊断的一致。

5. 小活检标本中不应直接诊断原位腺癌或微浸润性腺癌,若镜下见非浸润性结构,应描述为腺癌,主要呈贴壁样生长方式。

6. 小活检标本不宜作出“大细胞癌”的诊断,仅限于手术切除标本并经充分取材,排除实体型腺癌、低分化鳞状细胞癌、神经内分泌癌后方可诊断。

7. 小活检中出现肉瘤样特征(显著的核多形性、瘤巨细胞或梭形细胞),需通过免疫组织化学染色确定其分化方向,应尽可能归类为腺癌/非小细胞癌,倾向腺癌/非小细胞癌,倾向鳞状细胞癌,并备注其具有巨细胞和/或梭形细胞特征。若缺乏上述特征,则应使用“非小细胞癌,非特殊型”的诊断,并备注其肉瘤样特征。

8. 具有神经内分泌分化形态学的肿瘤,需进行神经内分泌相关免疫组织化学标志物检测证实。

9. 对于形态学不提示神经内分泌分化的肿瘤,不建议进行神经内分泌相关免疫组织化学标志物检测,部分非神经内分泌癌的肿瘤细胞可以有相应的神经内分泌表达,应结合形态予以鉴别。

10. 支气管镜活检标本,当仅见鳞状上皮异型增生或鳞状细胞原位癌结构时,应注明不排除浸润可能,建议结合支气管镜检查及影像学资料等综合

考虑。

(二)肺癌小活检标本诊断规范及推荐术语(表1)

原则上,肺癌小活检标本的诊断应遵循国际肺癌研究协会(IASLC)、美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸协会(ERS)及2021年第5版WHO肺肿瘤分类中所推荐使用的诊断术语和专业名词^[1-3]。对于小活检标本,应力求明确其原发或转移性、组织病理分型和免疫表型,必要时可采用辅助诊断手段,如免疫组织化学、特殊染色及分子检测等。临床实践中应尽量避免组织蜡块的反复修切,在保证病理诊断准确性的前提下尽量减少免疫组织化学检测的数量。

1. 小活检标本中腺癌的诊断:肺癌小活检标本中,组织学形态有明确腺上皮分化,呈现贴壁、腺泡、乳头、微乳头等亚型者,推荐诊断为腺癌。此外,浸润性黏液腺癌、胶样腺癌、胎儿型腺癌、肠型腺癌等独立的特殊亚型,在形态学及免疫表型符合的条件下,亦可直接诊断。在小活检诊断中,组织学亚型可酌情列出,尤其是与不良预后相关的高级别组织学亚型,如微乳头亚型、实体亚型及复杂腺体等,但无需注明其占比。由于活检标本为多块组织或穿刺组织条可能会破碎,因此对于沿气腔播散指标不做诊断要求。

2. 小活检标本中鳞状细胞癌的诊断:肺癌小活检标本中,组织学形态具有鳞状细胞分化特征,如角化、细胞间桥、角化珠等特征,推荐诊断为鳞状细胞癌。此外,对于缺乏上述特征的病例,如非角化型鳞状细胞癌、基底样鳞状细胞癌等,应加做鳞状细胞特异性免疫组织化学标志物[p40、细胞角蛋白(CK)5/6等]进一步明确,并与低分化肺腺癌、神经内分泌癌、转移性癌等病变鉴别。

3. 非小细胞癌,倾向腺癌:对于呈实体形态的低分化癌,若表达甲状腺转录因子1(TTF1)和/或黏液染色阳性,p40阴性,推荐诊断为“非小细胞癌,倾向腺癌”(图1~3)。若TTF1、p40均为阴性,但黏液染色阳性者,亦可诊断为“非小细胞癌,倾向腺癌”。实性生长方式的低分化癌,若缺乏腺样或鳞状分化特征,形态学上难以进一步区分,诊断性免疫组织化学标记或黏液染色是必要的,但应注意尽可能选择精简免疫组织化学指标,以预留足够的组织用于治疗相关的分子检测。

4. 非小细胞癌,倾向鳞状细胞癌:对于呈实体形态的低分化癌,若p40阳性,TTF1阴性,推荐诊断

表 1 肺癌小活检标本推荐诊断术语

形态学特征	小活检标本推荐诊断术语	推荐级别
HE 形态明确的腺癌	推荐直接诊断为“腺癌”，描述可识别的组织学亚型(贴壁、腺泡、乳头、实体、微乳头、复杂腺体)，对沿气腔播散指标的诊断不做要求 若为纯贴壁样成分，推荐诊断为“腺癌，伴有贴壁生长方式” 若形态学及免疫表型符合的条件下，亦可直接诊断“浸润性黏液性腺癌、胶样腺癌、胎儿型腺癌、肠型腺癌”等独立的特殊亚型	强烈推荐 强烈推荐 推荐
HE 形态明确的鳞状细胞癌	推荐直接诊断为“鳞状细胞癌”	强烈推荐
若鳞状细胞癌形态不明确，呈实体形态的低分化癌，若 p40 弥漫阳性，甲状腺转录因子 1(TTF1) 阴性	推荐诊断为“非小细胞癌，倾向鳞状细胞癌”	强烈推荐
若腺癌形态不明确，呈实体形态的低分化癌，若 TTF1 和/或黏液染色阳性，p40 阴性	推荐诊断为“非小细胞癌，倾向腺癌”	强烈推荐
若形态学、免疫表型、黏液染色等手段无法明确归类为腺癌、鳞状细胞癌及神经内分泌肿瘤的非小细胞肺癌	推荐诊断为“非小细胞癌，非特殊型”	强烈推荐
腺癌和鳞状细胞癌两种成分并存，或肿瘤分化较差，免疫表型提示分别具有腺癌和鳞状细胞癌分化	推荐诊断为“非小细胞癌，伴有腺癌和鳞状分化”	强烈推荐
HE 形态为梭形或巨细胞形态	推荐诊断为“非小细胞癌，伴有梭形和/或巨细胞特征”，并提示多形性癌的可能	强烈推荐
HE 形态和免疫表型为典型小细胞癌	推荐直接诊断为“小细胞癌”	强烈推荐
若具有类癌形态特征及免疫表型，但典型类癌和不典型类癌难以界定	推荐诊断为“类癌，非特殊型”	强烈推荐
具有神经内分泌形态的非小细胞癌，免疫组织化学神经内分泌标志物阳性	推荐诊断为“非小细胞癌，倾向大细胞神经内分泌癌”	强烈推荐

为“非小细胞癌，倾向鳞状细胞癌”。p40 在鳞状细胞癌表达的特异性较 p63 更佳，后者可在 20%~30% 腺癌中表达。此外，约 20% 低分化腺癌不表达 TTF1，若此时 p63 阳性，则可能被误诊为鳞状细胞癌。因此，若活检标本中低分化癌细胞同时表达 p63 与 TTF1，诊断应倾向腺癌，而非鳞状细胞癌。小活检标本中，免疫组织化学应尽可能选择 p40 而非 p63 染色，p40 弥漫强阳性表达则更支持鳞状细胞癌的诊断。

5. 非小细胞癌，非特殊型：“非小细胞癌，非特殊型”这一诊断应尽可能少使用，适用于形态学、免疫表型、黏液染色等手段均无法明确归类为腺癌、鳞状细胞癌及神经内分泌肿瘤等，推荐诊断为“非小细胞癌，非特殊型”，病理报告中应备注虽符合肺部原发，但缺乏特异性。如有因缺乏蜡块或白片无法进一步检测的病例，也可酌情诊断为“非小细胞癌，非特殊型”，但应在病理报告中注明因缺乏可供诊断组织所致。

6. 非小细胞癌，伴有腺癌和鳞状分化：“腺鳞癌”这一术语不可在小活检标本中诊断，因其需在手术切除标本中评估 2 种成分的具体比例分别大于 10% 方可诊断。小活检标本中有时可见腺癌和鳞状细胞癌 2 种成分并存，或肿瘤分化较差，免疫表型提示不同癌细胞区域分别具有腺癌和鳞状细胞癌分化。推荐诊断为“非小细胞癌，伴有腺癌和鳞状分化”，提示存在腺鳞癌的可能，但无法在小活

检中直接诊断。

7. 非小细胞癌，伴有梭形和/或巨细胞特征：“多形性癌”不可在小活检标本中诊断，因其需在手术切除标本中梭形细胞和/或巨细胞成分大于 10% 方可诊断。如小活检标本中镜下见梭形和/或巨细胞形态，推荐诊断为“非小细胞癌，伴有梭形和/或巨细胞特征”，并提示多形性癌的可能。肺母细胞瘤和癌肉瘤在小活检标本中较难诊断，但如出现较典型形态学(如腺癌及间叶成分并存)及免疫表型特征，也可在报告中提示该诊断。

8. 腺癌，伴有贴壁生长方式：若小活检标本镜下为非浸润性非黏液性贴壁生长，瘤细胞单层排列、无异型或异型性很小，则应描述为单纯贴壁成分，鉴别诊断包括原位腺癌、微浸润性腺癌、伴贴壁成分的浸润性腺癌。但上述诊断均无法在小活检中直接诊断，需在手术切除标本中方可明确；如确有必要，可结合 CT 等影像学表现，明确病灶大小、磨玻璃密度和实性成分占比等参数，辅助诊断。此时病理报告推荐诊断为“腺癌，伴有贴壁生长方式，并备注需待手术完整切除病灶后进一步明确诊断”。若镜下见贴壁结构但瘤细胞有明显异型，则应描述为伴贴壁生长方式，贴壁亚型为主的浸润性腺癌不能除外。若贴壁成分为高柱状的黏液型细胞，但缺少乳头簇或跳跃式生长，则可诊断为贴壁生长型的黏液型腺癌，浸润性黏液腺癌不能除外；如果存在乳头簇或跳跃式生长，则可诊断浸润性黏

液腺癌。

9. 肺癌小活检标本中神经内分泌肿瘤的诊断:

(1) 类癌, 非特殊型: “类癌, 非特殊型”这一术语, 一般用于典型类癌和不典型类癌难以界定的情况, 在小活检标本中, 由于取材的局限性等因素限制, 难以准确区分两者, 因此可使用“类癌, 非特殊型”这一诊断。类癌活检病理报告中需注明有无坏死、核分裂象数、Ki-67 阳性指数等重要病理参数, 以期给予临床危险分层和治疗方案的指导。需注意的是, 神经内分泌肿瘤具有一定的异质性, 存在活检标本与手术标本分级不一致的情况, 因此在报告中还应加以说明不排除进一步病变可能。(2) 小细胞癌: 小细胞癌因其特征性的形态和免疫表型特征, 可在小活检或细胞学标本直接诊断。但需注意一些活检标本因钳夹机械性损伤等人为原因, 可导致与类癌或大细胞神经内分泌癌鉴别困难, Ki-67 染色有助于与类癌鉴别。此外, 近年来小细胞癌分子分型的研究表明, 对神经内分泌标志物低表达的小细胞癌, 可使用 INSM1、POU2F3 等标志物辅助诊断^[4]。(3) 非小细胞癌, 倾向大细胞神经内分泌癌: 大细胞神经内分泌癌在小活检标本中诊断难度较大, 首先肿瘤形态学具有非小细胞癌特点即胞质丰富, 同时具有神经内分泌分化的结构特征, 包括器官样结构、菊形团、巢周栅栏状排列等, 且免疫组织化学提示有神经内分泌分化表型, 推荐诊断为“非小细胞癌, 倾向大细胞神经内分泌癌”。当活检标本缺乏神经内分泌形态特征时, 不推荐常规应用神经内分泌标志物, 即使神经内分泌标志物有阳性表达, 亦不推荐使用“非小细胞癌, 伴神经内分泌分化”的诊断术语, 避免引起临床医师的困惑。(4) 高级别神经内分泌癌, 非特殊型: 由于活检组织挤压伤或广泛坏死, HE 形态下无法评估肿瘤细胞学特征, 难以鉴别大细胞神经内分泌癌或小细胞癌, 推荐诊断“高级别神经内分泌癌, 非特殊型”, 但是需要强调的是, 应该尽量少用该诊断术语。

二、肺癌小活检标本类型及质控要求

1. 标本类型: 活检小标本包括经支气管镜肺活检术、CT 引导下经皮肺穿刺活检术、超声支气管镜引导下的经支气管针吸活检术、电磁导航支气管镜肺活检术等标本。

2. 病理质控要求: 由于肺癌标本具有异质性, 并且后续需要做免疫组织化学或分子检测, 建议和临床医师充分沟通, 推荐每位患者至少取 ≥ 2 个活检标本。活检标本处理原则应遵循病理规范化诊

断总则要求, 活检组织标本取出后应立即放入 3.7% 中性甲醛内固定, 固定 6~24 h, 最长不超过 72 h。按病理常规脱水、石蜡包埋。活检组织破碎或过小, 可将全部组织包裹于小片擦镜纸/滤纸中再进行脱水、包埋, 亦可使用伊红染色标记。活检组织推荐每个活检标本单独包埋以满足后续免疫组织化学及分子检测需求。由于标本小或因钳夹后组织受损, 有时难以确诊, 此时病理诊断宜先描述镜下所见, 包括有无坏死, 可疑组织的细胞形态, 有无异型性, 有无异常的组织结构, 能否提示为恶性, 然后给予客观的病理诊断。细胞包埋技术是将所有细胞学标本固定后离心沉淀, 取沉淀物包裹于小片擦镜纸中脱水, 然后石蜡包埋, 为进一步的免疫组织化学检查及分子病理检测提供了可能性。在支气管镜检查过程中, 快速现场评价 (rapid on site evaluation) 是一项有用的辅助技术。快速现场评价指在支气管镜检查等介入操作过程中由细胞病理学家现场对穿刺小标本进行制片和染色, 并进行快速评价、向操作者反馈穿刺是否成功、提供初步诊断的一种方法。当快速现场评价判定为非诊断材料或恶性细胞比例低, 或因临床需要获取更多靶标本行基因检测等情况时, 则需要再次穿刺。

三、肺癌小活检标本的免疫组织化学诊断应用规范

(一) 小活检标本何种情况下需要做免疫组织化学检测

1. 对于形态学典型的鳞状细胞癌 (如出现显著角化及细胞间桥)、腺癌 (出现明确的腺腔、乳头、微乳头结构及细胞内黏液分泌), 单独依据形态学能作出腺癌或鳞状细胞癌的诊断, 不需要做免疫组织化学。

2. 当非小细胞癌分化差, 单凭形态学小活检难以进一步分型, 需要借助于免疫组织化学, 尽可能将非小细胞癌区分为倾向腺癌和倾向鳞状细胞癌。

3. 由于活检标本固定不佳、挤压伤等因素, 可能造成 HE 光镜诊断与免疫组织化学表型存在一定的差异, 在诊断时必须格外注意。

(二) 应如何选择灵敏而特异的免疫组织化学标志物^[5-6]

1. TTF1 和 p40 分别是区分腺癌和鳞状细胞癌的最灵敏、最特异的一线免疫组织化学标志物。Napsin A 和 CK5/6 有助于提高腺癌和鳞状细胞癌的诊断, 可视为二线免疫组织化学标志物。

2. 目前临床最常用 3 种不同克隆号的 TTF1 抗



体,包括 8G7G3/1、SPT24、SP141,其中 8G7G3/1 特异性最好。使用含乙醇的固定液或脱钙的标本, TTF1 的染色强度减弱。但值得注意的是, TTF1 不同克隆号对原发性肺腺癌的最佳诊断临界值不同,目前研究显示,活检标本中 8G7G3/1 克隆号试剂任何强度的阳性对肺腺癌都具有诊断意义,即临界值为 1%,而 SPT24 克隆号抗体的阳性界值为 50%^[5,7]。需要注意的是, TTF1 抗体的 SPT24 克隆号在少数低分化鳞状细胞癌可呈弱阳性表达,但 8G7G3/1 克隆号通常无表达,而 p40 弥漫强阳性有助于鳞状细胞癌诊断(图 4~7)。

3. p40 和 p63 是鳞状细胞癌免疫组织化学标志物, p40 的灵敏度高于 p63。p40 表达诊断临界值 > 50% 支持鳞状细胞癌诊断,局灶 (<10%) 或弱阳性对鳞状细胞癌不具诊断特异性, 10%~50% 表达视其他标志物和染色强度而定^[5],角化成分常 p40 阴性。CK5/6 灵敏度较高但特异度有限,不能单独作为鳞状细胞癌的标志物。p63 不能作为鳞状细胞癌特异标志物。CK7 对腺癌诊断没有特异性,不能区分腺癌和鳞状细胞癌,亦不能区分腺癌和间皮瘤。

4. 原发性肺的浸润性黏液腺癌可表达 CK7 及肠型标志物,少部分可表达 TTF1 和 Napsin A。一组免疫组织化学标志物(CK7、CK20、TTF1、Napsin A、CDX2、SATB2 及器官特异性标志物)有助于鉴别原发性肺腺癌及转移性肿瘤,但诊断仍具有挑战性。低级别胎儿型腺癌中桑萁小体核表达 β -catenin,高级别胎儿型腺癌可表达 SALL4、甲胎蛋白、GPC3 及 CDX2 等。

5. 肺原发涎腺型肿瘤发生于支气管黏膜下小涎腺,故在诊断时应注意其与气管/支气管树的关系并结合组织形态学表现。肺部涎腺型肿瘤免疫组织化学表型与发生于其他部位的涎腺型肿瘤相同,通过免疫组织化学可起到鉴别诊断的作用。黏液表皮样癌、腺样囊性癌等涎腺型肿瘤常表达的 p63、p40、CK5/6,与肺鳞状细胞癌存在交叉,应注意避免误诊。此外,分子检测已成为肺涎腺型肿瘤诊断的重要手段,对于形态学诊断存在困难的病例应注意节约组织标本,留存足够的标本采用分子检测(MAML2 或 MYB 融合基因)有助于诊断^[8]。

6. 其他原发性肺肿瘤的鉴别:基底细胞标志物(p40、p63 及 CK5/6)有助于具有双层结构的细支气管腺癌的鉴别。肺 NUT 癌表达 NUT 蛋白,大于 50% 肿瘤细胞表达 NUT 蛋白具有诊断价值^[9-10]。

NUT 癌亦可表达角蛋白及基底细胞标志物(p40、p63 及 CK5/6), p63 灵敏度高于 p40(图 8~10)。当光镜下见未分化、失黏附及横纹肌样形态特征的未分化肿瘤,应做 SMARCA4 免疫组织化学确定是否为原发性胸腔的 SMARCA4 缺失性未分化肿瘤^[11]。该肿瘤为高度恶性的未分化肿瘤,肿瘤细胞 SMARCA4 核缺失表达,而 SMARCB1(INI1)无缺失表达。5%~10% 的非小细胞肺癌存在 SMARCA4 缺失表达,且 SMARCA4 缺失表达的肺癌患者生存期短,是提示预后不良的重要因素^[12]。原发性胸腔的 SMARCA4 缺失性未分化肿瘤和 SMARCA4 缺失的非小细胞肺癌两者虽然免疫组织化学均有 SMARCA4 缺失表达,但前者还可表达 CD34、SOX2、SALL4,且广谱细胞角蛋白(CKpan)仅局灶或弱阳性表达,而后者一般不表达 CD34、SOX2、SALL4,而且 CKpan 弥漫强阳性表达,CK7 亦常阳性。另外原发性胸腔的 SMARCA4 缺失性未分化肿瘤有时会表达神经内分泌标志物,尤其是突触素可弥漫表达,应注意与神经内分泌癌鉴别(图 11~16)。

7. 转移性癌的鉴别诊断:免疫组织化学标志物难以区分原发性肺鳞状细胞癌与转移性鳞状细胞癌,需密切结合临床病史及其他检查结果。对于转移性人乳头状瘤病毒(HPV)相关的鳞状细胞癌, p16 或 HPV 原位杂交有助于鉴别。对于鼻咽非角化癌,EB 病毒编码的 RNA 原位杂交有助于鉴别。CK7、CK20、p63、Uroplakin 和 GATA3 可用于鉴别原发性肺鳞状细胞癌与转移性尿路上皮癌。CK7/CK20、TTF1/NapsinA 及 CDX2、SATB2 有助于鉴别原发性肺腺癌与转移性胃肠道腺癌,肺肠型腺癌 CDX2 可阳性,但肺腺癌通常 CK7+/CK20-/SATB2-,转移性胃肠道腺癌通常 CK7-/CK20+/SATB2+。雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)、GATA3、Mammaglobin 可用于鉴别转移性乳腺癌,而转移性三阴性乳腺癌推荐使用 GATA3、SOX10 及 TRPS1。肾细胞癌中 CD10、PAX8,卵巢癌和子宫内膜癌结合 PAX8、ER/PR、WT1 等,以及前列腺癌前列腺特异性抗原(PSA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、NKX3.1 有助于鉴别诊断。

(三)神经内分泌肿瘤的免疫组织化学诊断策略

1. 具有神经内分泌形态学的上皮性肿瘤,需进行神经内分泌相关免疫组织化学标志物[嗜铬粒素 A(CgA)、突触素、CD56 和/或 INSM1]检测证实。CgA

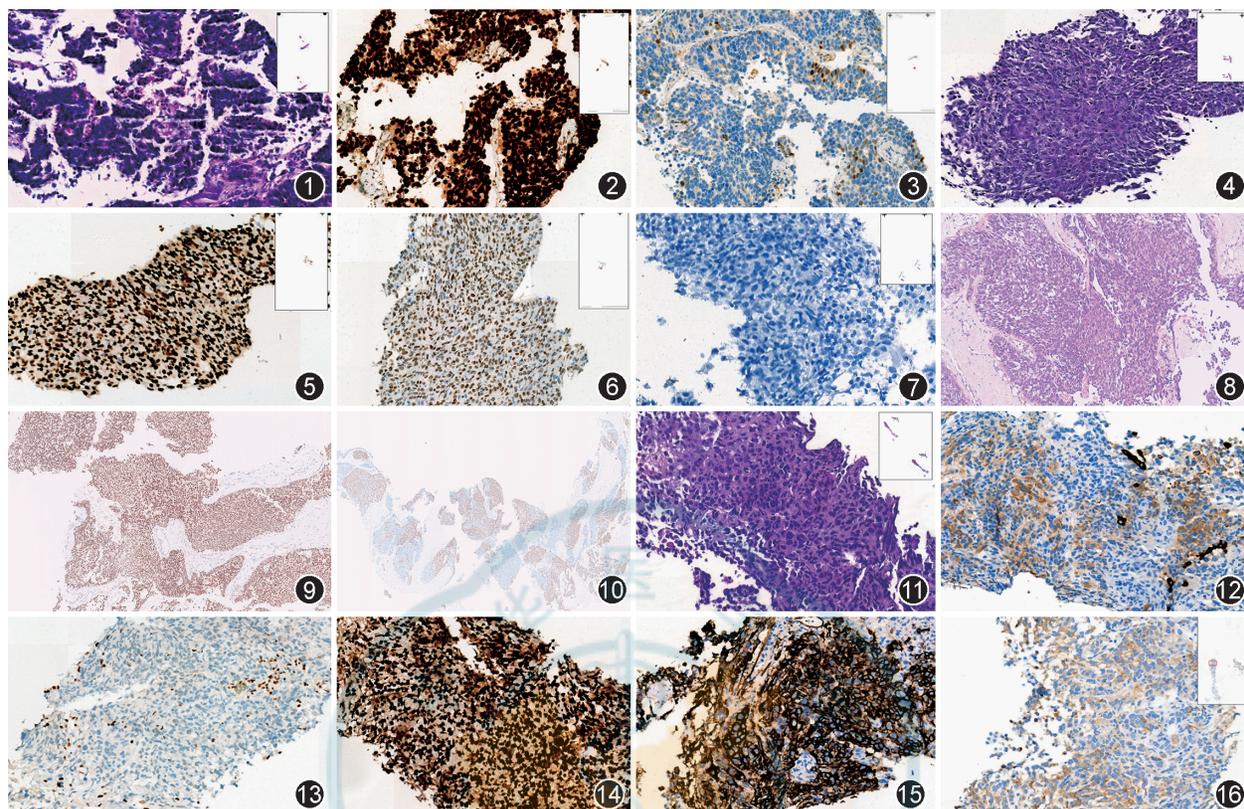


图 1 实体形态低分化肺腺癌 HE 中倍放大 图 2 低分化肺腺癌甲状腺转录因子 1 (TTF1, SPT24 克隆号) 弥漫强阳性 Leica Bond III 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 3 低分化肺腺癌 p40 阴性 Ventana BenchMark Ultra 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 4 低分化鳞状细胞癌 HE 中倍放大 图 5 低分化鳞状细胞癌 p40 弥漫强阳性 Ventana BenchMark Ultra 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 6 低分化鳞状细胞癌 TTF1 (SPT24 克隆号) 弱阳性 Leica Bond III 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 7 低分化鳞状细胞癌 TTF1 (8G7G3/1 克隆号) 阴性 EnVision 法 中倍放大 图 8 NUT 瘤 HE 中倍放大 图 9 NUT 肿瘤细胞弥漫阳性 Leica Bond III 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 10 肿瘤细胞 p40 阳性 Ventana BenchMark Ultra 全自动免疫组织化学 低倍放大 图 11 原发胸腔的 SMARCA4 缺失性未分化肿瘤 HE 中倍放大 图 12 肿瘤细胞广谱细胞角蛋白仅局灶阳性 Ventana BenchMark Ultra 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 13 SMARCA4 肿瘤细胞核缺失表达, 肿瘤间质细胞作为内对照呈阳性 Ventana BenchMark Ultra 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 14 SMARCB1 (INI1) 肿瘤细胞核无缺失表达 Leica Bond III 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 15 肿瘤细胞 CD34 阳性 Ventana BenchMark Ultra 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 16 肿瘤细胞突触素局灶阳性 Dako Linker48 全自动免疫组织化学 中倍放大

特异度高、灵敏度低,在分化神经内分泌肿瘤(特别是小细胞癌)中可不表达或灶区呈核旁点状阳性。突触素灵敏度高、特异度差,可表达于非神经内分泌肿瘤。INSM1 灵敏度高,无论分化程度、部位,均为神经内分泌肿瘤的标志物,但也可以在非神经内分泌肿瘤表达。CD56 在其他部位是最不特异的神经内分泌标志物,它是肺小细胞癌中最灵敏的神经内分泌标志物,大约 25% 小细胞癌的 CgA 和突触素均阴性,此时 CD56 仍可阳性。10% 的肺小细胞癌病例的上述 3 种神经内分泌标志物均阴性,当排除了其他小圆形细胞肿瘤,可使用 POU2F3、INSM1 等标志物辅助诊断,或小细胞癌形态典型且具有 CKpan 特征性核旁点状阳性表达模式、TTF1 弥漫阳性以及 Ki-67 阳性指数高仍可以作

出该诊断(图 17~22)。

2. 对于形态学不提示神经内分泌分化的肿瘤,则不宜进行神经内分泌相关免疫组织化学标志物检测。

3. Ki-67 阳性指数在肺神经内分泌肿瘤诊断中虽然不作为分级指标,但在小活检标本中,对鉴别高级别和低级别神经内分泌癌具有一定价值。Ki-67 阳性指数在典型类癌中通常 <5%, 不典型类癌中常 <30%, 而高级别神经内分泌癌 >30%。

4. 在活检标本中, Ki-67、Rb1 和 p53 有助于区分类癌与高级别神经内分泌癌,高级别神经内分泌癌(特别是小细胞癌) Rb1 免疫组织化学核表达缺失(图 23), p53 免疫组织化学呈表达缺失或弥漫强阳性。而当无法区分时,可使用“神经内分泌癌,非

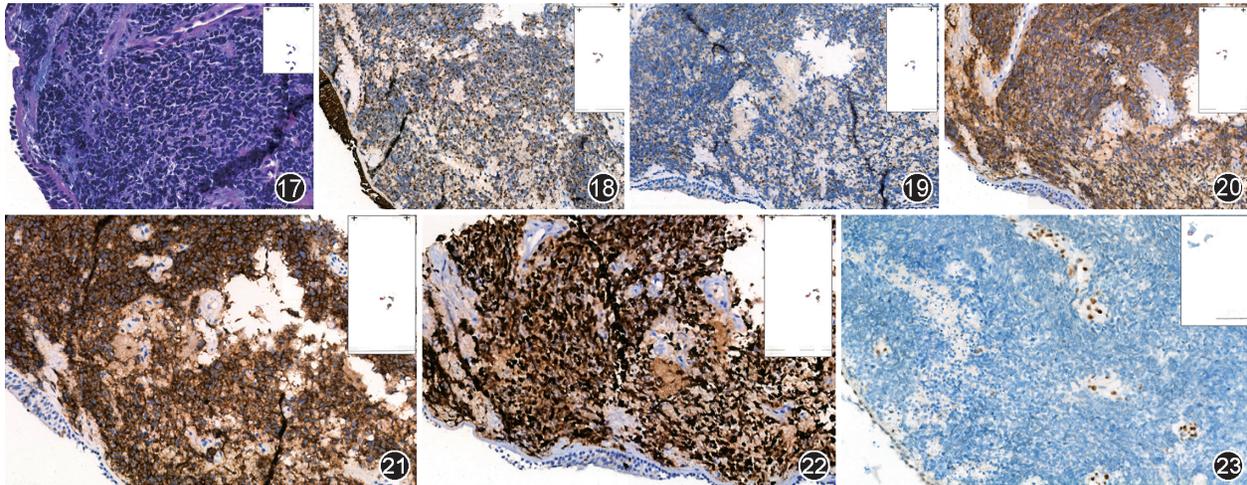


图 17 小细胞癌 HE 中倍放大 图 18 肿瘤细胞广谱细胞角蛋白核旁点状阳性 Ventana BenchMark Ultra 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 19 肿瘤细胞嗜铬粒素 A 灶状阳性 Ventana BenchMark Ultra 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 20 肿瘤细胞突触素弥漫强阳性 Dako Linker48 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 21 肿瘤细胞 CD56 弥漫强阳性 Leica Bond III 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 22 肿瘤细胞 Ki-67 阳性指数>90% Ventana BenchMark Ultra 全自动免疫组织化学 中倍放大 图 23 肿瘤细胞 Rb1 蛋白核呈缺失表达 Leica Bond III 全自动免疫组织化学 中倍放大

特殊型”的诊断术语,但应尽可能少使用。

5. 神经内分泌肿瘤表达 CKpan 及低相对分子质量细胞角蛋白。小细胞癌通常表达 CKpan,多为胞质内点状阳性。约 90% 肺小细胞癌表达 TTF1,但 TTF1 不能区分肺或肺外小细胞癌,肺外小细胞癌(如前列腺、膀胱、子宫颈和胃肠道等部位)均可以表达 TTF1。

(四) 治疗相关生物标志物的免疫组织化学检测

随着国内外多种 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫治疗药物的批准上市,目前免疫治疗不仅用于晚期或局部晚期的非小细胞肺癌,亦可用于 II~III A 期手术切除的非小细胞肺癌的辅助治疗。免疫组织化学检测 PD-L1 表达水平可作为一种免疫治疗预测及预后标志物用于筛选免疫治疗潜在获益人群及预测免疫治疗疗效。明确 PD-L1 检测临床意义、检测时机、PD-L1 检测步骤、结果判读以及质量控制等各个环节能更好地实现 PD-L1 检测的规范化和标准化。目前国内已经有多个实体瘤/非小细胞肺癌 PD-L1 检测的专家共识^[13-15],本次肺癌活检病理诊断规范专家共识对 PD-L1 检测规范的内容不作过多赘述。

间变性淋巴瘤激酶(ALK) Ventana-D5F3 免疫组织化学伴随诊断的方法已经成为 ALK 阳性非小细胞肺癌的首选检测方法。免疫组织化学伴随诊断需要通过必要的性能验证或性能确认,建立全流程的标准操作程序,对诊断医师进行相关培训并制

定检测结果的规范化报告。对于蛋白染色结果不确定的病例,建议分子检测进一步确定 ALK 基因融合状态。目前国内已经有 ALK 检测的专家共识^[16],本次肺癌活检病理诊断规范专家共识对 ALK 检测规范的内容不作过多赘述。

ROS1 免疫组织化学抗体的灵敏度和特异度与 ALK Ventana-D5F3 相比还存在一定的差距。研究证实 D4D6 抗体(Cell Signaling Tech 公司)具有较高的灵敏度,但特异度有待提高。目前全球范围尚无法规批准可用于临床 ROS1 免疫组织化学伴随诊断试剂盒。因此,ROS1 免疫组织化学仅用于初筛,对于免疫组织化学 ROS1 阳性的标本必须采用逆转录聚合酶链反应、荧光原位杂交或二代测序等方法进行验证确诊^[17]。

表皮生长因子受体(EGFR)突变型抗体、BRAF 及 p-TRK 免疫组织化学染色仅作为初筛,对于免疫组织化学检测阳性的标本必须采用相关分子检测验证确诊。值得注意的是,若活检组织少的情况下,应尽可能选择精简免疫组织化学指标,以预留足够的组织用于治疗相关的分子检测。

四、肺癌小活检标本的分子病理检测规范

分子分型是晚期非小细胞肺癌靶向治疗的前提。选择准确、快速、合适的检测方法,全面筛选出适用靶向药物的目标人群具有重要临床意义。随着越来越多的罕见突变基因及类型的发现以及靶向药物获得性耐药机制的完善,临床对基因检测的内涵提出更多的需求。另外,新辅助免疫治疗的

开展及应用对相对早期非小细胞肺癌可手术患者的术前活检标本基因检测(尤其是EGFR和ALK基因检测)也成为必需。值得注意的是,肺癌小活检标本全程规范化管理格外重要,加强临床与病理的沟通交流能有效地避免标本浪费、节约检测时间,获取更准确的检测结果。在小活检组织特别少的情况下,应该合理规划组织标本,建议常规病理检测切片时,预留10~15张白片用于免疫组织化学和基因检测,避免蜡块反复修切造成组织损失。合格的病理质控是基因检测结果准确的重要前提,建议在基因检测前由病理医师评价标本中肿瘤细胞的含量。国内临床和病理专家一直致力于肺癌分子分型检测的规范化,并制定了多个相应的专家共识或指南,本次肺癌活检病理诊断规范专家共识对分子病理检测规范的内容不作重复赘述。

参与制定本共识的专家组成员(按汉语拼音字母顺序排列)

白婷婷, 白雪峰, 曹薇, 陈国荣, 陈宁, 陈晓艳, 邓会岩, 丁彩霞, 冯瑞娥, 高歌, 高杰, 耿敬姝, 郭姜艳, 韩静, 侯立坤, 胡骏, 黄凌燕, 黄榕芳, 蒋莉莉, 金燕, 黎明, 李晟磊, 李丹, 李国生, 李红霞, 李世兰, 李媛, 林冬梅, 林洁, 林素暇, 刘标, 刘红涛, 刘勇, 刘月平, 马海霞, 孟宏学, 聂岭, 聂秀, 欧阳小明, 潘超, 师怡, 孙蕾娜, 王金花, 王娟, 王璐, 王满香, 王威亚, 王玮, 王小燕, 吴江华, 吴文新, 武春燕, 郝彦凤, 肖德胜, 谢惠康, 徐傲, 徐美林, 徐新宇, 许仙花, 颜黎栩, 杨承纲, 杨帆, 杨建柱, 杨丽, 杨琳, 杨向红, 杨欣, 姚伶俐, 叶东梅, 袁勇, 张梅芳, 张勇, 张月严, 张智弘, 郑强, 周隽, 周萍, 朱蕾, 朱翔

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours. Thoracic tumours[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2021.

[2] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(3): 362-387. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.

[3] Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(1):22-31. DOI: 10.1055/s-0031-1272866.

[4] Baine MK, Hsieh MS, Lai WV, et al. SCLC subtypes defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: a comprehensive immunohistochemical and histopathologic characterization[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(12):1823-1835. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.09.009.

[5] Yatabe Y, Borczuk AC, Cooper WA, et al. IASLC atlas of diagnostic immunohistochemistry. International Association for the Study of the Lung Cancer. Colorado: IASLC Press, 2020.

[6] Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(3): 377-407. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.12.005.

[7] Smits AJ, Vink A, Tolenaars G, et al. Different cutoff values for thyroid transcription factor-1 antibodies in the diagnosis of lung adenocarcinoma[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015, 23(6): 416-421. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000099.

[8] Roden AC. Recent updates in salivary gland tumors of the lung[J]. Semin Diagn Pathol, 2021, 38(5): 98-108. DOI: 10.1053/j.semdp.2021.03.001.

[9] Zhao R, Hua Z, Hu X, et al. NUT carcinoma of the lung: a case report and literature analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12:890338. DOI: 10.3389/fonc.2022.890338.

[10] Chatzopoulos K, Boland JM. Update on genetically defined lung neoplasms: NUT carcinoma and thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumors[J]. Virchows Arch, 2021, 478(1): 21-30. DOI: 10.1007/s00428-020-03011-3.

[11] Le Loarer F, Watson S, Pierron G, et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas[J]. Nat Genet, 2015, 47(10): 1200-1205. DOI: 10.1038/ng.3399.

[12] Rekhtman N, Montecalvo J, Chang JC, et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcomatoid tumors represent primarily smoking-related undifferentiated carcinomas rather than primary thoracic sarcomas[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(2): 231-247. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.023.

[13] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌学组,中国抗癌协会肺癌专业委员会,PD-L检测共识专家组.非小细胞肺癌PD-L1免疫组织化学检测规范中国专家共识[J].中国肺癌杂志, 2020, 23(9): 733-740. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.101.43.

[14] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会,中国临床肿瘤学会肿瘤病理专业委员会,中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专业委员会.中国非小细胞肺癌PD-L1表达检测临床病理专家共识[J].中华肿瘤杂志, 2020, 42(7): 513-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200313-00202.

[15] 国家病理质控中心,中华医学会病理学分会,中国临床肿瘤学会肿瘤病理专业委员会.实体肿瘤PD-L1免疫组织化学检测专家共识(2021版)[J].中华病理学杂志, 2021, 50(7): 710-718. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210228-00172.

[16] 中国非小细胞肺癌ALK检测模式真实世界多中心研究专家组,中华医学会病理学分会分子病理组.中国非小细胞肺癌ALK检测临床实践专家共识[J].中华病理学杂志, 2019, 48(12): 913-920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.12.001.

[17] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌学组.ROS1阳性非小细胞肺癌诊断病理专家共识[J].中华病理学杂志, 2018, 47(4): 248-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.04.004.