DOI:10.16016/j.1000-5404.202004321

浸润性肺腺癌不同病理亚型的临床病理及 CT 特征分析

何小群[1],罗天友[1],李 琦[1],李 娴[2],龚军伟[1],霍继文[1] 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院放射科[1],重庆医科大学病理科[2]

[摘要] **目的** 探讨浸润性肺腺癌不同病理亚型的临床病理特征及 CT 征象的差异,以期寻找一种有助于鉴别其病理亚型的无创性影像学方法。**方法** 收集 2013 年 7 月至 2019 年 7 月我院经手术病理证实的单发浸润性肺腺癌患者 422 例,根据病理亚型将其分为 A 组(以贴壁/腺泡/乳头状生长方式为主)及 B 组(以实体/微乳头状生长方式为主),然后将 A 组细分为 A1 组(以贴壁状生长方式为主)和 A2 组(以腺泡/乳头状生长方式为主),分别比较 A 组和 B 组、A1 组和 A2 组的临床病理及 CT 特征。**结果** ①A、B 两组临床病理特征的比较:两组性别构成、吸烟史、分化程度、淋巴结转移率和病理 TNM 分期均存在统计学差异($P<0.05$),其中 B 组以男性、吸烟、低分化、淋巴结转移及 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期多见;但两组远处转移率无统计学差异($P>0.05$)。②A、B 两组 CT 征象比较:两组病灶大小、密度、血管集束征、充气支气管征、钙化、坏死及胸腔积液发生率均存在统计学差异($P<0.05$),其中 B 组病灶较大且更易表现为实性密度,B 组钙化、坏死及胸腔积液发生率高于 A 组,但血管集束征及充气支气管征发生率低于 A 组;但两组病灶分布、含气腔、毛刺、分叶及胸膜牵拉征发生率均无统计学差异($P>0.05$)。③A1 与 A2 组临床病理特征及 CT 征象的比较:两组仅病灶密度有统计学差异($P<0.001$),其中 A1 组以亚实性密度为主,A2 组以实性密度为主;但两组其余特征均无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 不同病理亚型浸润性肺腺癌患者具有不同的临床病理及影像学特征,特征性 CT 表现有助于鉴别浸润性腺癌的不同病理亚型。

[关键词] 肺腺癌;病理亚型;体层摄影术,X 线计算机

[中图法分类号] R730.21;R730.44;R734.2 [文献标志码] A

Clinicopathological characteristics and CT features of invasive adenocarcinoma of the lung with different pathological subtypes

HE Xiaoqun[1], LUO Tianyou[1], LI Qi[1], LI Xian[2], GONG Junwei[1], HUO Jiwen[1] [1]Department of Radiology, [2]Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the differences of clinicopathological characteristics and CT features among different pathological subtypes of invasive lung adenocarcinoma (ILA) in order to to find a noninvasive imaging method that can help to distinguish them. **Methods** A total of 422 patients confirmed with solitary ILA by surgical resection in our hospital from July 2013 to July 2019 were recruited in this study. According to the pathological growth patterns, the patients were divided into group A (with a lepidic/acinar/papillary predominant pattern) and group B (with a solid/micropapillary predominant pattern). Moreover, group A was further divided into subgroup A1 (with a lepidic predominant pattern) and subgroup A2 (with an acinar/papillary predominant pattern). The clinicopathological and CT features between group A and group B

[基金项目] 重庆市卫计委医学科研计划面上项目(2017MSXM010);重庆市科学技术委员会基础科学与前沿技术研究项目(CSTC2017jcyjAX0281)

[通信作者] 李 琦,E-mail:zhuoshui@sina.com

as well as between subgroup A1 and subgroup A2 were compared, respectively. **Results** ①In comparison of clinicopathological characteristics between group A and B, the patients of group B had larger ratios of male, history of smoking, lower histological differentiation, more lymph node metastases and severe TNM stages (all $P<0.05$). But no such difference was observed in the distant metastasis between the 2 groups ($P>0.05$). ②In comparison of CT features between the group, the patients of group B had larger lesion size, higher density, and higher incidences of calcification, necrosis and pleural effusion, but lower occurrences of vascular convergence sign and air bronchogram than those of group A ($P<0.05$). But, there were no significant differences in the distribution of tumors and appearances of air space, speculation, lobulation and pleural retraction between the 2 groups ($P>0.05$). ③ Tumors with subsolid density were more common in subgroup A1, while those with solid density were more common in subgroup A2 ($P<0.001$). However, no significant differences were found in other clinicopathological characteristics and CT features between the 2 subgroups (all $P>0.05$). **Conclusion** ILA of different pathological subtypes have differed clinicopathological characteristics and CT features. Typical CT findings are helpful to differentiate different pathological subtypes.

[**Key words**] lung adenocarcinoma; pathological subtype; tomography, X-ray computed

Supported by the General Program of Chongqing Municipal Health and Family Planning Commission (2017MSXM010) and the Basic Science and Frontier Technology Research Project of Chongqing Science and Technology Commission (CSTC2017jcyjAX0281). Corresponding author: LI Qi, E-mail: zhuoshui@sina.com

近年来,肺腺癌的发病率不断上升并成为肺癌中最常见的组织学类型[1]。根据2011年国际肺癌研究学会(international association for the study of lung cancer, IASLC)、美国胸科学会(American thoracic society, ATS)及欧洲呼吸病学会(European respiratory society, ERS)联合拟定的肺腺癌国际多学科分类标准[2](以下简称IASLC/ATS/ERS肺腺癌新分类)以及2015年世界卫生组织提出的肺癌病理学分类方法[3],浸润性肺腺癌按主要生长方式可分为贴壁状(lepidic-predominant pattern adenocarcinoma,LPA)、腺泡状(acinar-predominant pattern adenocarcinoma,APA)、乳头状(papillary-predominant pattern adenocarcinoma,PPA)、微乳头状(micropapillary-predominant pattern adenocarcinoma,MPP)及实性(solid-predominant pattern adenocarcinoma,SPA)等亚型。多项研究表明,不同病理亚型肺腺癌患者的预后及生存期存在明显差异,其中LPA预后最好,其次为APA和PPA,而MPP和SPA预后最差[2-4]。目前临床上对浸润性肺腺癌提倡全面、详细的组织学诊断模式,要得到准确可靠的病理诊断就需要对肿瘤进行全面取材。但是大多数中晚期肺癌患者失去了手术切除的机会,通过活检或纤维支气管镜等方法取得的组织小样本并不能完全满足病理诊断。胸部CT是肺癌诊断及疗效评估的首选影像学检查方法,既往鲜有大样本研究评估浸润性肺腺癌CT征象与不同病理亚型的关系。因此,本研究旨在通过纳入大样本病例探讨浸润性肺腺癌不同病理亚型的临床病理特征及CT征象的差异,以期寻找一种有助于鉴别浸润性肺腺癌病理亚型的无创性影像学方法,为其预后评估提供更多有价值的线索。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2013年7月至2019年7月本院经手术病理证实的单发浸润性肺腺癌患者422例,年龄24~83(61±14)岁,其中LPA 26例,APA 273例,PPA 53例,SPA 59例,MPA 11例;术前临床TNM分期Ⅰ~Ⅱ期340例,Ⅲ期82例,术后病理TNM分期Ⅰ~Ⅱ期317例,Ⅲ期68例,Ⅳ期37例。422个肿瘤中,表现为结节298个(病灶直径≤3 cm),表现为肿块124个(病灶直径>3 cm)。纳入标准:①术前2周内行胸部CT扫描;②胸部CT扫描前未接受过任何抗肿瘤治疗;③CT图像质量清晰,无明显伪影。排除标准:①肿瘤内存在多个比例相当的病理亚型且难以确定主要生长方式;②病理亚型为浸润性肺腺癌的变异型;③CT表现为多发结节或肿块。根据不同预后将浸润性肺腺癌的病理亚型分为两组,即预后良好的A组(LPA/

APA/PPA)和预后不良的 B 组(SPA/MPA),其中 A 组 352 例,年龄 24~81(61±14)岁,B 组 70 例,年龄 41~83(62±15)岁。鉴于 LPA 与 APA/PPA 的预后亦存在一定差异,故进一步将 A 组细分为 A1 组(LPA,26 例)和 A2 组(APA/PPA,326 例),记录各组患者的性别和吸烟史。

1.2 CT 扫描方法

采用 Discovery 750 HD CT(GE Health care, Milwaukee, WI, USA)行胸部 CT 扫描。患者取仰卧位,扫描前行呼吸训练,扫描范围为肺尖至肋膈角水平,管电压为 120 KeV,自动管电流,扫描层厚 5 mm,层间距 5 mm。98 例行胸部 CT 平扫,324 例行胸部 CT 增强扫描。增强扫描时通过肘正中静脉注入非离子型对比剂碘海醇(300 mgI/mL),注射剂量为 1.5 mL/kg,总剂量为 80~110 mL,注射速率为 3.0 mL/s,动脉期扫描延迟时间为 30 s。扫描结束后将原始图像重建为 0.625~1.25 mm 层厚的薄层图像,并传输至 PACS 系统。

1.3 图像分析

由 2 名经验丰富的放射科医师采用双盲法单独阅读 CT 图像,有分歧时经讨论达成一致意见。分析及测量①病灶大小:于横断面 CT 肺窗图像上(窗宽:1 600 HU,窗位:-600 HU)测量肿瘤最长径及其最大垂直径,取其平均值作为病灶大小;②病灶密度:分为实性密度和亚实性密度,实性密度即肺内软组织密度,其内肺血管及支气管均不能显示;亚实性密度又细分为纯磨玻璃密度(pure ground glass opacity,pGGO)和混杂磨玻璃密度(mixed ground glass opacity,mGGO),其中 pGGO 表现为肺内局灶性密度增高,其内血管及支气管仍能清楚显示,mGGO 同时包含实性密度及 pGGO;③病灶分布:中央型(累及段及段以上支气管)和周围型(累及段支气管以远);④病灶边缘有无:毛刺、分叶、胸膜牵拉征、血管集束征和充气支气管征;⑤病灶内有无:含气腔(包括空腔、空洞及假空洞)、坏死、钙化和胸腔积液。

1.4 病理组织学检查

将切除的肿瘤按一个方向间隔 1.0 cm 连续性平行切开(不完全切断),每隔 1.0 cm 对肿瘤剖面至少取材 1 片,且每个肿瘤至少取材 4 片,其中肿瘤与正常组织的交界一定要取材,然后经 4%甲醛溶液固定,并按常规方式行 HE 染色。由 2 名经验丰富的高年资病理科医师对 HE 切片进行独立阅片,包括浸润性肺腺癌的病理亚型、分化程度及病理 TNM 分期,意见有分歧时经讨论达成一致。根据"IASLC/ATS/ERS 肺腺癌新分类"标准,以 5%的百分比为增量记录观察野中浸润性肺腺癌的所有生长方式,最终定义百分比最高的生长方式为肺腺癌的主要病理亚型。在评估患者病理 TNM 分期时,结合术中所见、病理诊断及术前全身检查等结果,按照国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会制定的第八版肺癌 TNM 分期(2017)进行评判。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 进行统计学分析。观察者间的诊断一致性采用 Kappa 检验,两组间定量资料比较时先进行正态检验,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验,不符合正态分布者用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。两组间定性资料的比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两位放射科医师和病理科医师的诊断一致性

两位放射科医师对所有患者的病灶大小、病灶密度、病灶分布、有无毛刺、分叶、胸膜牵拉征、血管集束征、充气支气管征、含气腔、坏死、钙化及胸腔积液的诊断一致性均较好,Kappa 值分别为 0.863、0.848、0.855、0.768、0.836、0.862、0.737、0.845、0.887、0.867、0.863 和 0.887($P<0.05$)。

两位病理科医师对所有患者的病理亚型、分化程度及病理 TNM 分期的诊断一致性良好,Kappa 值分别为 0.871、0.906 和 0.865($P<0.05$)。

2.2 A 组和 B 组临床病理特征及 CT 征象的比较

2.2.1 两组临床病理特征的比较 A 组以女性(57.10%)及不吸烟者(60.80%)多见,B 组以男性(70.00%)及吸烟者(51.10%)多见,两组性别构成和吸烟史差异均有统计学意义($P<0.05$)。A 组以中高分化腺癌(88.35%)多见,B 组均表现为低分化腺癌(100%),A 组淋巴结转移率(22.44%)低于 B 组(51.43%),同时病理 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期(78.98%)以 A 组多见,Ⅲ~Ⅳ期以 B 组多见(44.29%),两组肿瘤分化程度、淋巴结转移率及病理 TNM 分期差异均有统计学意义($P<0.001$),但两组远处转移率无明显统计学差异($P>0.05$),见表 1。

表 1　A 组和 B 组临床病理特征的比较[例(%)]

临床病理特征	A 组(n=352)	B 组(n=70)	统计值	P 值
性别			17.202	<0.001[a]
男性	151(42.90)	49(70.00)		
女性	201(57.10)	21(30.00)		
吸烟史			7.698	0.006[a]
无	214(60.80)	22(48.90)		
有	93(26.42)	23(51.10)		
分化程度			54.568	<0.001[a]
低分化	41(11.65)	70(100.00)		
中高分化	311(88.35)	0(0.00)		
淋巴结转移			24.744	<0.001[a]
无	249(77.56)	34(48.57)		
有	79(22.44)	36(51.43)		
远处转移			2.910	0.094[a]
无	335(95.17)	63(90.00)		
有	17(4.83)	7(10.00)		
病理学 TNM 分期			16.906	<0.001[a]
Ⅰ~Ⅱ	278(78.98)	39(55.71)		
Ⅲ~Ⅳ	74(21.02)	31(44.29)		

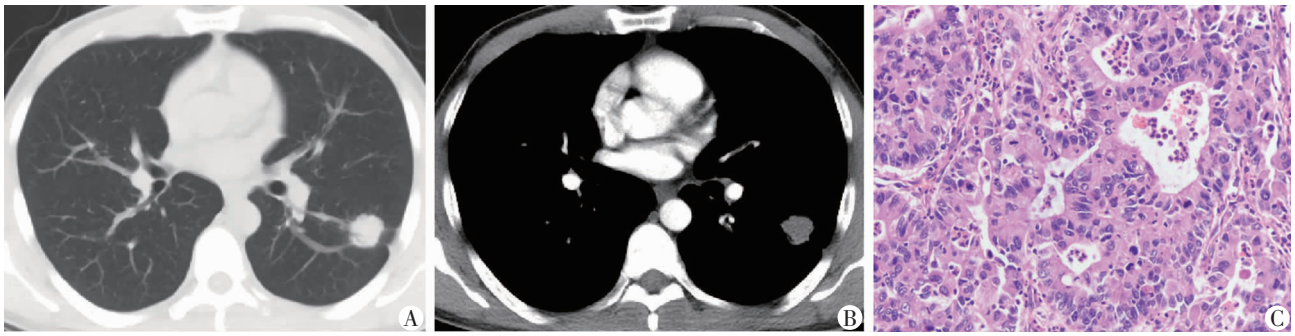
a:χ^2 检验

2.2.2　两组 CT 征象的比较　A 组病灶平均直径明显小于 B 组(P<0.001)。A 组 68.47%表现为实性密度,31.53%表现为亚实性密度,其中 pGGO 1 例(0.90%),mGGO 110 例(99.10%),而 B 组均表现为实性密度(100%),两组间差异有统计学意义(P<0.001)。A 组血管集束征及充气支气管征发生率显著高于 B 组,而 B 组钙化、坏死及胸腔积液发生率显著高于 A 组(P<0.05),但两组病灶分布、毛刺、分叶、胸膜牵拉征和含气腔的出现率差异均无统计学意义(P>0.05,表 2,图 1、2)。

表 2　A 组和 B 组 CT 特征的比较[例(%)]

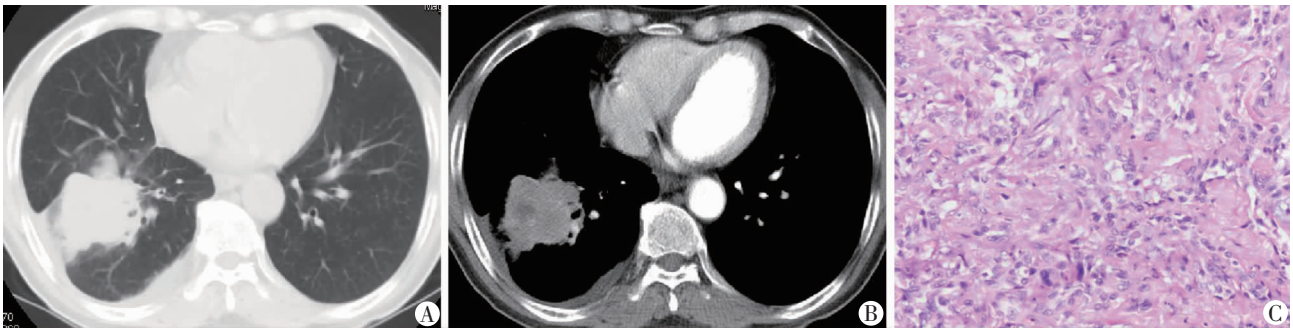
CT 特征	A 组(n=352)	B 组(n=70)	统计值	P 值
病灶大小[c]/mm	22.50(15.50,29.50)	34.50(21.88,47.13)	4.628	<0.001[b]
病灶密度			28.864	<0.001[a]
亚实性	111(31.53)	0(0)		
实性	241(68.47)	70(100.00)		
病灶分布			2.503	0.120[a]
中央型	8(2.27)	4(5.70)		
周围型	344(97.73)	66(94.30)		
毛刺			0.064	0.800[a]
无	258(80.11)	57(81.43)		
有	70(19.89)	13(18.57)		
分叶			1.804	0.071[a]
无	33(9.38)	2(2.86)		
有	319(90.63)	68(97.14)		
胸膜牵拉			2.179	0.140[a]
无	80(22.73)	23(32.86)		
有	272(77.27)	47(67.14)		
血管集束征			36.965	<0.001[a]
无	196(55.68)	66(94.29)		
有	156(44.32)	4(5.71)		
充气支气管征			10.577	0.001[a]
无	265(75.28)	65(92.86)		
有	87(24.72)	5(7.14)		
含气腔			2.086	0.149[a]
无	269(76.42)	59 (84.29)		
有	83(23.58)	11(15.71)		
坏死			18.795	<0.001[a]
无	321(91.19)	51(72.86)		
有	31(8.81)	19(27.14)		
钙化			10.545	0.004[a]
无	342(97.16)	62(88.57)		
有	10(2.84)	8(11.43)		
胸腔积液			21.645	0.001[a]
无	324(99.43)	62(88.57)		
有	2(0.57)	8(11.43)		

a:χ^2 检验;b:Mann-Whitney U 检验;c:数据以 M(P_{25},P_{75})表示



A:横断面肺窗 CT 图像　示左肺下叶见不规则结节影,伴血管集束征、充气支气管征及胸膜凹陷征;B:横断面纵隔窗 CT 增强图像　示该结节影强化均匀;C:HE 染色观察肿瘤病理学形态(×200)　示中高分化浸润性腺癌,以腺泡状生长方式为主

图 1　腺泡生长方式为主型浸润性肺腺癌患者(男性,41 岁)CT 及病理表现



A:横断面肺窗 CT 图像　示右肺下叶见不规则肿块影,伴分叶征及右侧胸腔少量积液;B:横断面纵隔窗增强 CT 图像　示肿块强化不均,其内见小斑片状低密度坏死区;C:HE 染色观察肿瘤病理学形态(×200)　示低分化浸润性腺癌,以实性生长方式为主

图 2　实性生长方式为主型浸润性肺腺癌患者(男性,62 岁)CT 及病理表现

2.3　A1 组和 A2 组临床病理特征及 CT 征象的比较

A1 组亚实性密度 26 例,包括 pGGO 1 例,mGGO 23 例,实性密度 2 例,以亚实性密度(92.31%)为主。A2 组亚实性密度 87 例,均为 mGGO,实性密度 239 例,以实性密度(73.31%)为主,两组间差异有统计学意义($P<0.001$),但两组其余临床病理特征及 CT 征象均无明显统计学差异($P>0.05$)。

3　讨论

近年来,随着临床上对肺癌筛查力度的加大及检测手段的精进,肺腺癌的异质性也受到了愈来愈多的关注,IASLC/ATS/ERS 肺腺癌新分类也重新定义了浸润性肺腺癌的病理亚型。研究表明,不同病理亚型的浸润性肺腺癌患者具有明显不同的预后,且肺癌的预后与病理分化程度、病理 TNM 分期、淋巴结及远处转移状态密切相关[5-6]。因此,本研究首先比较了腺癌患者不同病理亚型的临床特征(包括性别及吸烟状态)及与预后相关的病理特征(包括病理分化程度、淋巴结转移情况、远处转移情况及病理 TNM 分期)。本研究结果显示,男性及吸烟患者多见于 SPA/MPA,这与 QIAN 等[7]的研究结果一致。同时笔者发现,与 LPA/APA/PPA 比较,SPA/MPA 的病理分化程度更低,更容易发生淋巴结转移,且病理 TNM 分期多为Ⅲ~Ⅳ期,提示 SPA/MPA 预后较 LPA/APA/PPA 差,这与 PYO 等[8]及 MATSUZAWA 等[9]的研究结果相符。但不同病理亚型间远处转移率无统计学差异,这可能与本组病例均为手术切除患者,发生远处转移的病例数较少有关。

本研究接下来着重分析了不同病理亚型浸润性肺腺癌与 CT 特征的关系,主要有以下几个发现:①就肿瘤大小而言,SPA/MPA 的平均直径显著大于 LPA/APA/PPA,这与 CHANG 等[10]的研究结果一致。分析原因可能与 SPA/MPA 病理分化程度较低,因而生长速度较快有关。②从肿瘤密度来看,LPA/APA/PPA 在 CT 上可广泛表现为 pGGO、mGGO 及实性密度,其中 pGGO 占比(0.28%)最低,且仅见于 LPA,其次为 mGGO,占比为 31.25%,实性密度占比最高,为 68.47%,而 SPA/MPA 均表现为实性密度。LEDERLIN 等[11]对 174 例手术切除肺腺癌的病理亚型及术前 CT 图像进行回顾性分析后提出,pGGO 与贴壁式生长方式密切相关,而 CT 上实性密度影则与实性生长方式有着紧密联系。YOSHIDA 等[12]认为 MPA 在高分辨率 CT 上更容易表现为实性结节,且腺癌中出现微乳头成分往往提示肿瘤恶性程度较高。这些发现均与本研究结果一致。有研究报道,无论肿瘤大小,磨玻璃成分占整个肿瘤成分越多,预后越好[13]。在本组病例中,磨玻璃密度影仅见于 LPA/APA/PPA,且 LPA 磨玻璃成分常常占比较大,与前述研究结果相符。③在肿瘤分布方面,不同病理亚型的肺腺癌均以周围型分布为主,差异无统计学意义。④从肿瘤的形态学特征及邻近结构的改变来看,笔者发现 LPA/APA/PPA 血管集束征及充气支气管征的出现率均显著高于 SPA/MPA。血管集束征反映了肿瘤的血管生成[14],有研究表明分化良好的肺癌较分化低者具有更充足的血供[15-16]。本组病

例中 LPA/APA/PPA 多为中高分化腺癌,而 SPA/MPA 均为低分化腺癌,因而 LPA/APA/PPA 的血供更为丰富,CT 图像上血管集束征的出现率亦更高。充气支气管征代表肿瘤内残留的含气支气管,SPA/MPA 多为实体性生长,肿瘤容易压迫或破坏周围肺实质,因此充气支气管征在 CT 图像很难上观察到,而在 LPA/APA/PPA 尤其是 LPA 中,癌细胞多沿肺泡壁贴壁式生长,肺的支架结构仍然存在,瘤内支气管破坏相对较轻,故充气支气管征的出现率更高,这与 LEDERLIN 等[11]的研究结果相符。本研究还显示,SPA/MPA 钙化及坏死的出现率高于 LPA/APA/PPA。这主要是由于 SPA/MPA 分化程度较低,肿瘤生长迅速,容易造成瘤内缺血缺氧,从而发生坏死并出现营养不良性钙化[17]。⑤从胸膜改变来看,本研究发现 SPA/MPA 更容易发生胸腔积液,这可能与 SPA/MPA 容易经淋巴道转移,导致淋巴回流受阻,或肿瘤转移至胸膜,引起胸腔积液有关。

此外,本研究还比较了 LPA 与 APA/PPA 之间的临床病理特征及 CT 征象。结果显示,LPA 与 APA/PPA 间仅病灶密度存在显著差异,而其余各临床病理特征及 CT 征象均无统计学差异。尽管 LPA 与 APA/PPA 都可以表现为实性密度和亚实性密度,但 LPA 以 mGGO 多见,而 APA/PPA 以实性密度多见。这一研究结果也表明将 LPA 与 APA/PPA 归为一组,再与 SPA/MPA 进行比较的研究方法是合理可行的。

本研究尚存在一定的局限性。首先,仅选取了一个中心的资料进行回顾性分析,可能会出现数据选择上的偏倚。此外,没有进一步比较 APA 与 PPA、SPA 与 MPA 在临床病理特征及 CT 征象方面的差异,我们将在后续研究中弥补以上不足。

综上所述,浸润性肺腺癌的不同病理亚型具有不同的临床病理及影像学特征。在临床病理特征方面,男性、吸烟、低分化、淋巴结转移及 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期多见于以实体/微乳头状生长方式为主的浸润性腺癌;在 CT 特征方面,大病灶、实性密度、钙化、坏死及胸腔积液多见于以实体/微乳头状生长方式为主的浸润性腺癌,而血管集束征、充气支气管征多见于以贴壁/腺泡/乳头状生长方式为主的浸润性腺癌。熟悉这些差异有助于鉴别浸润性肺腺癌的病理亚型,为其预后评估提供更多有价值的线索。

参考文献:

[1] 刘琳, 焦宗林, 曾媛, 等. 浸润性肺腺癌不同病理亚型的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(5): 436-438, 466. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.05.02.
LIU L, JIAO Z L, ZENG Y, *et al*. Advances in different subtypes of invasive lung adenocarcinoma [J]. Oncol Prog, 2020, 18(5): 436-438, 466. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.05.02.

[2] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NOGUCHI M, *et al*. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 244-285. DOI:10.1097/JTO.0b013e318206a221.

[3] LANTUEJOUL S, ROUQUETTE I, BRAMBILLA E, *et al*. New WHO classification of lung adenocarcinoma and preneoplasia[J]. Ann Pathol, 2016, 36(1): 5-14. DOI:10.1016/j.annpat.2015.11.010.

[4] TSUTA K, KAWAGO M, INOUE E, *et al*. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations [J]. Lung Cancer, 2013, 81(3): 371-376. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.06.012.

[5] CAO Y, ZHU L Z, JIANG M J, *et al*. Clinical impacts of a micropapillary pattern in lung adenocarcinoma: a review[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 149-158. DOI:10.2147/OTT.S94747.

[6] 曾庆鹏, 赵峻. 基于国际新分类肺腺癌亚型的临床研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(5): 387-393.
ZENG Q P, ZHAO J. Progress on clinical research of lung adenocarcinoma subtypes based on new international new classification[J]. J Chin Oncol, 2019, 25(5): 387-393.

[7] QIAN F F, YANG W J, WANG R, *et al*. Prognostic significance and adjuvant chemotherapy survival benefits of a solid or micropapillary pattern in patients with resected stage IB lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155(3): 1227-1235.e2. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.09.143.

[8] PYO J S, KIM J H. Clinicopathological significance of micropapillary pattern in lung adenocarcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2018, 24(3): 547-555. DOI:10.1007/s12253-017-0274-7.

[9] MATSUZAWA R, KIRITA K, KUWATA T, *et al*. Factors influencing the concordance of histological subtype diagnosis from biopsy and resected specimens of lung adenocarcinoma [J]. Lung Cancer, 2016, 94: 1-6. DOI:10.1016/j.lungcan.2016.01.009.

[10] CHANG C, SUN X Y, ZHAO W L, *et al*. Minor components of micropapillary and solid subtypes in lung invasive adenocarcinoma (≤3 cm): PET/CT findings and correlations with lymph node metastasis[J]. Radiol Med, 2020, 125(3): 257-264. DOI:10.1007/s11547-019-01112-x.

[11] LEDERLIN M, PUDERBACH M, MULEY T, *et al*. Correlation of radio- and histomorphological pattern of pulmonary adenocarcinoma[J]. Eur Respir J, 2013, 41(4): 943-951. DOI:10.1183/09031936.00056612.

[12] YOSHIDA Y, NITADORI J I, SHINOZAKI-USHIKU A, *et al*. Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2 cm or less: impact on recurrence and clinical predictors [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2017,65(5):273-279. DOI:10.1007/s11748-017-0747-3.

[13] SUZUKI K, KUSUMOTO M, WATANABE S, *et al*. Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact[J]. Ann Thorac Surg, 2006,81(2):413-419. DOI:10.1016/j.athoracsur.2005.07.058.

[14] CARMELIET P, JAIN R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. Nature, 2011,473(7347):298-307. DOI:10.1038/nature10144.

[15] LIN L Y, ZHANG Y, SUO S T, *et al*. Correlation between dual-energy spectral CT imaging parameters and pathological grades of non-small cell lung cancer[J]. Clin Radiol, 2018, 73(4): 412.e1-412.e7. DOI:10.1016/j.crad.2017.11.004.

[16] IWANO S, ITO R, UMAKOSHI H, *et al*. Evaluation of lung cancer by enhanced dual-energy CT: association between three-dimensional iodine concentration and tumour differentiation[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1055): 20150224. DOI:10.1259/bjr.20150224.

[17] ZHU Y H, WANG X, ZHANG J, *et al*. Low enhancement on multiphase contrast-enhanced CT images: an independent predictor of the presence of high tumor grade of clear cell renal cell carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 203(3): W295-W300. DOI:10.2214/AJR.13.12297.

(**收稿**:2020-04-30;**修回**:2020-05-20)

(编辑 汪勤俭)