

论 著

(临床研究)

术后 IB 期浸润性肺腺癌不同病理亚型的预后分析

汪升蛟, 宋正波, 吕镗烽

【摘要】 目的 探讨术后 IB 期浸润性肺腺癌不同病理亚型对预后的影响, 为临床精细化诊疗和生存预后提供更多的有利证据。 **方法** 回顾性分析浙江省肿瘤医院 2010 年 7 月至 2017 年 9 月术后病理确诊为 IB 期的浸润性肺腺癌 295 例患者的临床资料。收集患者的性别、年龄、吸烟状况、术后辅助化疗、脉管癌栓、胸膜浸润、病理亚型、病理亚型数量, 以及术前末次纤维蛋白原、乳酸脱氢酶、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、白细胞、中性粒细胞水平等资料。采用 Kaplan-Meier 法进行生存预后分析并行 Log-Rank 检验, Cox 比例风险模型分析影响总生存率(OS)的因素。 **结果** 295 例中主要病理亚型排序由高到低依次为腺泡型 161 例(54.58%), 乳头型 61 例(20.68%), 贴壁型 41 例(13.9%), 实性型 21 例(7.12%), 微乳头型 11 例(3.73%)。单因素生存分析结果显示, 性别、吸烟状况、纤维蛋白原、hsCRP、胸膜浸润、脉管癌栓、病理亚型及亚型数量与总生存率存在相关性($P < 0.05$)。在病理亚型分类中, 贴壁为主型患者的预后最好, 实性为主型患者预后最差, 5 年生存率分别为: 贴壁为主型 82.9%, 乳头为主型 68.9%, 腺泡为主型 63.4%, 微乳头为主型 45.5%, 实性为主型 38.1%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。在病理亚型数量分类中, 以包含 2 个亚型的患者预后最佳, 包含 4 个亚型的患者预后最差, 5 年生存率分别为: 1 个亚型 67.8%, 2 个亚型 73.3%, 3 个亚型 56.1%, 4 个亚型 46.2%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。Cox 多因素生存分析结果显示, 吸烟、病理亚型及亚型数量与总生存率相关($P < 0.05$), 而其他因素与总生存率无明显相关性($P > 0.05$)。 **结论** 吸烟、病理亚型及病理亚型数量是 IB 期浸润性肺腺癌术后生存的独立影响因素, 在包含多个亚型病理分类中以贴壁型为主者预后最佳, 对临床精细化诊疗及生存预后具有重要参考和指导意义。

【关键词】 浸润性肺腺癌; 病理亚型; 吸烟; 预后**【中图分类号】** R734.2**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2019)03-0234-06**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.03.003

Prognosis analysis of different pathological subtypes with postoperative stage IB of invasive lung adenocarcinoma

WANG Sheng-jiao¹, SONG Zheng-bo², LÜ Tang-feng³

(1. Department of Human Anatomy, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210093, Jiangsu, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Chest oncology Internal Medicine, Hangzhou 310022, Zhejiang, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of different pathological subtypes of invasive lung adenocarcinoma after postoperative IB stage on prognosis and to provide more favorable evidence for clinical fine diagnosis and treatment and survival prognosis. **Methods** The clinical data of 295 patients with invasive lung adenocarcinoma diagnosed as IB period from July 2010 to September 2017 in Cancer Hospital of Zhejiang Province were analyzed retrospectively. Inclusion criteria: All patients did not have chemotherapy or radiotherapy before surgery, and in accordance with version 2015 who pathological and eighth version of

基金项目:国家自然科学基金(81772500)

作者单位:210093 南京, 南京大学医学院人体解剖教研室(汪升蛟); 310022 杭州, 浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科(宋正波); 210002 南京, 南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)呼吸与危重症医学科(吕镗烽)

通信作者:吕镗烽, E-mail: bairoushui@163.com

TNM staging, postoperative pathology was confirmed as the IB

stage of invasive lung adenocarcinoma patients. The clinical data of patients included gender, age, smoking status, postoperative adjuvant chemotherapy, vascular thrombosis, thoracic model infiltration, pathological subtypes, pathological subtypes, and preoperative fibrinogen, lactate dehydrogenase, hypersensitive C-reactive protein (hsCRP), white blood cells, neutrophils and other levels of retrospective analysis. The survival prognosis analysis was performed by the Kaplan-meier method and log-rank test. The Cox proportional risk model was used to analyze factors affecting overall survival rate (OS). **Results** Total 295 cases of IB invasive lung adenocarcinoma included in the study. The main tissue subtypes were from high to low, followed by 161 cases (54.58%), nipple type 61 cases (20.68%), 41 cases of wall type (13.9%), 21 cases of solid type (7.12%), 11 cases of micro-nipple type (3.73%). In single-factor survival analysis, gender, smoking status, fibrinogen and hypersensitive C-reactive protein levels, pleural infiltration, vascular thrombosis, pathological subtypes and subtypes were correlated with OS ($P<0.05$). In the pathological subtype classification, the prognosis of the main type of wall patients is the best, the reality of the main type of patients with the worst prognosis, and 5 years survival rate were: wall mainly type 82.9%, nipple type 68.9%, glandular bubble as the main type 63.4%, micro-nipple type 45.5%, solid main type 38.1%. The difference was statistically significant ($P<0.01$). In the pathological subtype quantity classification, the prognosis of patients with 2 subtypes was the best, and the prognosis of patients with 4 subtypes was the worst, and the 5-year survival rate were: one subtype 67.8%, 2 subtypes 73.3%, 3 subtypes 56.1%, 4 subtypes 46.2%. The difference was statistically significant ($P<0.01$). In Cox Multi-factor survival analysis, the number of smoking, pathological subtypes and subtypes was associated with OS ($P<0.05$), while other factors were not significantly correlated with the OS ($P>0.05$). **Conclusion** Smoking, pathological subtypes and the number of pathological subtypes are the independent factors affecting the survival of invasive lung adenocarcinoma after IB period, and the prognosis is the best for those with multiple subtypes of pathological classification, which has important reference and guiding significance for clinical fine diagnosis and treatment and survival prognosis.

[Key words] invasive adenocarcinoma; pathological subtype; smoking; prognosis

0 引言

肺癌是导致人类死亡首位的癌症因素,全球每年约 180 万新增肺癌病例(占有所有肿瘤的 13%),160 万死亡(占有所有肿瘤的 19.4%)^[1-2]。肺腺癌是肺癌中最常见的组织学类型,约占原发性肺癌的 60%^[3-4]。目前手术依然是早期肺癌的最主要治疗手段,但是术后复发是影响临床诊疗的重要因素,I 期肺癌的 5 年生存率约 79.1% 左右^[5]。目前针对 IB 期肺腺癌各病理亚型预后的报道不多,2014 年曹玉娟等^[6]研究结果显示 IB 期肺腺癌患者 5 年无复发生存率和生存率分别为 59.7% 和 72.3%。在精准医疗时代,有效识别肺腺癌患者术后生存的影响因素对于指导临床具有重要意义。本研究探讨术后 IB 期浸润性肺腺癌不同病理亚型对预后的影响,为临床精细化诊疗和生存预后提供更多的有利证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析浙江省肿瘤医院 2010 年 7 月至 2017 年 9 月行肺癌手术后病理确诊为 IB 期浸润性肺腺癌 295 例患者的临床资料。按照 2015 版 WHO 肺肿瘤病理分型和第 8 版 TNM 分期,术后

病理确诊为 IB 期($T_{2a}N_0M_0$)浸润性肺腺癌,根据病理诊断报告选择其主要病理分型至少为腺泡、贴壁、乳头、实性和微乳头 5 个亚型之一的患者为研究对象,排除 TNM 分期、淋巴结及其他少见亚型的干扰。所有患者术前均未行化疗或放疗,有完整随访信息。

1.2 方法 统计患者的基础信息资料,包括性别、年龄、吸烟状况、术后辅助化疗、脉管癌栓、胸膜浸润、病理亚型、病理亚型数量,以及术前末次纤维蛋白原、乳酸脱氢酶、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、白细胞、中性粒细胞水平等,电话随访患者的生存信息,末次随访日期为 2018 年 7 月 11 日,计算总生存率(overall survival, OS)。分析统计时病理亚型是指腺泡型、乳头型、贴壁型、实性型和微乳头为主型的 5 个亚型。病理亚型数量是指病理分类中包含上述 5 种主要病理亚型的数量,其中 1 个亚型是指只包含上述 5 种主要病理亚型中任何一种亚型的病例数量,2 个亚型是指包含上述 5 种主要病理亚型中任意 2 种亚型的病例数量,3 个亚型是指包含上述 5 种主要病理亚型中任意 3 种亚型的病例数量,4 个亚型是指包含上述 5 种主要病理亚型中任意 4 种亚型的病例数量。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计数资料采用百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;采用 Kaplan-Meier 法进行生存预后分析并行 Log-Rank 检验, Cox 比例风险模型分析影响总生存率的因素,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床及组织学特征 295 例中,年龄 26~80 岁,中位年龄 62 岁。生存 191 例,死亡 104 例,总体生存率 64.75%。在病理亚型分类中,腺泡为主型数量最多,微乳头为主型最少;在病理亚型数量分类中,包含 2 个亚型的患者最多,4 个亚型患者数量最少;见表 1。在病理亚型数量分类中贴壁为主型的分布排序:2 个病理亚型>1 个病理亚型>3 个病理亚型>4 个病理亚型,与病理亚型数量分类中预后顺序相一致,而其他病理亚型的占比顺序则与病理亚型数量分类中预后顺序不一致,见表 2。

2.2 生存分析 在 Kaplan-Meier 单因素生存分析中,性别、吸烟状况、纤维蛋白原、hsCRP、胸膜浸润、脉管癌栓、病理亚型及亚型数量均与总生存率存在相关性($P < 0.05$),是生存预后的预测因素;而年龄、术后辅助化疗及术前末次乳酸脱氢酶、白细胞及中性粒细胞水平与总生存率无明显相关性($P > 0.05$);见表 1。其中,男性较女性患者总生存率短($P = 0.000$);既往或现在有吸烟史较无吸烟史患者总生存率短($P = 0.000$);术前末次纤维蛋白原水平 > 4 g/L 者较 ≤ 4 g/L 者总生存率短($P = 0.017$);术前末次 hsCRP > 10 g/L 者较 ≤ 10 g/L 者总生存率短($P = 0.000$);存在脉管癌栓较无脉管癌栓患者总生存率短($P = 0.032$);胸膜浸润患者较无胸膜浸润患者总生存率长($P = 0.000$);病理亚型分类中贴壁为主型总生存率最高,实性为主型总生存率最短,各亚型生存率由高到低依次为贴壁为主型、乳头为主型、腺泡为主型、微乳头为主型、实性为主型,差异有统计学意义($P = 0.000$),见图 1a;病理亚型数量分类中,包含 2 个亚型的患者总生存率最长,4 个亚型的患者总生存率最短,5 年生存率分别为:1 个亚型 67.8%,2 个亚型 73.3%,3 个亚型 56.1%,4 个亚型 46.2%,差异有统计学意义($P = 0.001$),见图 1b。

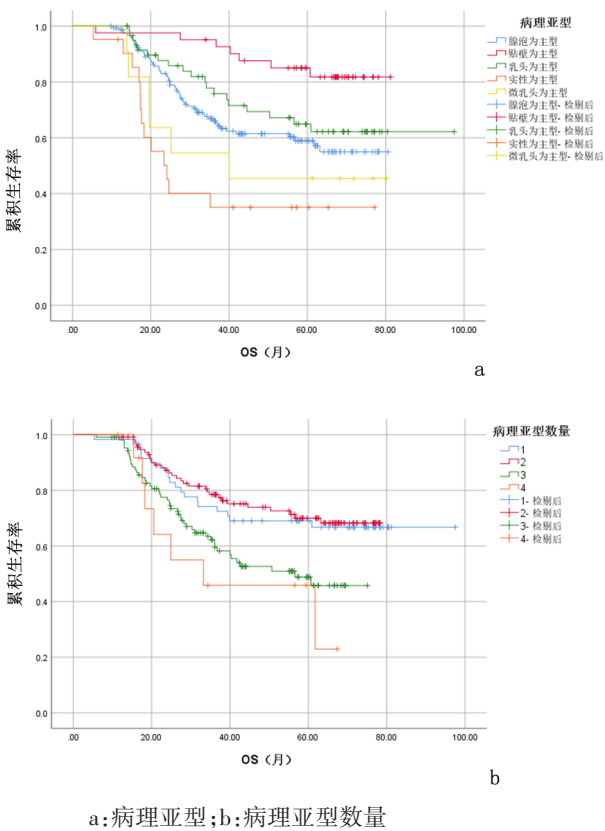
在 Cox 多因素分析中,吸烟、病理亚型及病理亚型数量均与总生存率存在相关性($P < 0.05$),是生存预后的独立影响因素和预测因子;而性别、年龄、术后辅助化疗、脉管癌栓、胸膜浸润,以及术前末次纤维蛋白原、乳酸脱氢酶、hsCRP、白细胞、中性粒细胞水平等均与总生存率无明显相关性($P > 0.05$),见表 3。

表 1 IB 期浸润性肺腺癌患者临床特征及单因素生存分析 ($n=295$)

基本特征	<i>n</i>	总生存率 (%)	<i>P</i> 值
男/女	137/158	54.70/73.40	0.000
年龄(≥ 70 岁/ < 70 岁)	46/249	65.20/64.70	0.914
吸烟(是/否)	104/191	49.00/73.30	0.000
术后辅助化疗(是/否)	55/240	60.82/67.13	0.258
纤维蛋白原(≤ 4 / > 4)g/L]	239/56	67.80/51.80	0.017
乳酸脱氢酶(≤ 240 / > 240)U/L]	278/17	65.10/58.80	0.586
hsCRP(≤ 10 / > 10)mg/L]	276/19	67.00/31.60	0.000
白细胞(≤ 9.5 / > 9.5) $\times 10^9$ /L]	285/10	64.60/70.00	0.705
中性粒细胞(≤ 6 / > 6) $\times 10^9$ /L]	275/20	64.70/65.00	0.891
脉管癌栓(是/否)	26/269	53.80/65.80	0.032
胸膜浸润(是/否)	241/54	72.20/31.50	0.000
胸膜浸润/脉管癌栓(是/否)	249/46	71.10/30.40	0.000
病理亚型			0.000
腺泡为主型	161	63.40	
乳头为主型	61	68.90	
贴壁为主型	41	82.90	
实性为主型	21	38.10	
微乳头为主型	11	45.50	
病理亚型数量			0.001
1 个亚型	59	67.80	
2 个亚型	116	73.30	
3 个亚型	107	56.10	
4 个亚型	13	46.20	

表 2 IB 期浸润性肺腺癌患者病理亚型数量分类中各亚型分布统计 [n (%)]

病理亚型	病理亚型数量			
	1 个亚型	2 个亚型	3 个亚型	4 个亚型
贴壁为主型	9(15.25)	18(15.52)	13(12.15)	1(7.69)
乳头为主型	12(20.34)	24(20.69)	24(22.43)	1(7.69)
腺泡为主型	21(35.59)	70(60.34)	60(56.07)	10(76.92)
微乳头为主型	3(5.08)	2(1.72)	6(5.61)	0(0.00)
实性为主型	14(23.73)	2(1.72)	4(3.74)	1(7.69)



a:病理亚型;b:病理亚型数量
图 1 IB 期浸润性肺腺癌患者病理亚型和数量的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 IB 期浸润性肺腺癌临床特征的多因素分析

变量	HR	95% CI	P 值
性别	0.779	0.421~1.444	0.428
年龄	1.009	0.578~1.761	0.975
吸烟	1.994	1.069~3.717	0.030
术后辅助化疗	1.513	0.759~2.236	0.212
纤维蛋白原	1.231	0.715~2.122	0.453
乳酸脱氢酶	1.191	0.539~2.635	0.665
hsCRP	1.934	0.901~4.149	0.091
白细胞	1.093	0.229~5.213	0.912
中性粒细胞	0.460	0.148~1.432	0.180
脉管癌栓	1.020	0.445~2.343	0.962
胸膜浸润	0.691	0.203~2.353	0.554
胸膜浸润/脉管癌栓	0.375	0.103~1.371	0.138
病理亚型	0.816	0.668~0.998	0.048
病理亚型数量	1.408	1.104~1.795	0.006

3 讨 论

肺癌是发病率及死亡率最高的恶性肿瘤之一，肺癌已经成为全世界癌性死亡的首位病因，严重威胁人类的健康和生命。目前 IB 期非小细胞肺癌术

后是否化疗还存在争议。曹玉娟等^[6]研究结果显示 IB 期肺腺癌患者 5 年生存率为 72.3%，其中贴壁为主型 100%、腺泡为主型 74.8%、乳头为主型 72.1%、微乳头为主型 63.5%、实性为主型 61.6%。本研究回顾分析了 295 例术后病理确诊为 IB 期的浸润性肺腺癌患者，证实了在术后 IB 期浸润性肺腺癌中吸烟、病理亚型和病理亚型数量是影响其生存预后的独立预测因素。2011 年国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会 (IASLC/ATS/ERS) 分类和 2015 版 WHO 肺癌病理分型公布后，关于新型病理分型与临床特征及预后已经开展了一些研究，大多数研究结论相一致^[7-12]，认为贴壁为主型最佳，实性和微乳头为主型预后最差，腺泡和乳头为主型居中。同时，本研究进一步发现 IB 期的浸润性肺腺癌患者，在常见 5 个病理亚型之间生存预后也存在统计学差异，生存由高到低排序如下：贴壁为主型>乳头为主型>腺泡为主型>微乳头为主型>实性为主型，贴壁为主型预后最好，实性为主型预后最差，在单因素和多因素分析中均具有统计学意义。但最近杜海磊等^[5]和日本学者的研究^[13]，认为微乳头为主型的患者恶性程度较高，预后最差，对比分析后认为可能是研究纳入对象不同所致，本研究选择了 IB 期患者，将淋巴结转移患者排除在外，而对方研究均纳入了淋巴结转移患者。而既往的研究均认为微乳头与淋巴结转移有关^[14-17]。此外，在以往的文献中，原发性肺腺癌中各种组织亚型的发病率各不相同，其中贴壁型 6.1%~12.0%，乳头型 4.0%~34.6%，腺泡型 31.1%~47.0%，微乳头型 5.0%~19.5%，实性型 8.1%~37.6%^[18-22]，而本研究中各主要病理亚型的发病率与之相比较，腺泡型、贴壁型比例偏高，实性型和微乳头型比例偏低，这些因素都会导致研究结果的差异。

本研究显示病理亚型数量与术后 IB 期浸润性肺腺癌的生存预后相关 ($P<0.05$)，存在 2 个病理亚型的患者生存预后最好，4 个病理亚型的患者预后最差，生存预后由高到低排序如下：2 个病理亚型>1 个病理亚型>3 个病理亚型>4 个病理亚型，在单因素和多因素生存分析中均有统计学差异。进一步分析数据发现，贴壁为主型在多个病理亚型中占比

顺序为:2 个病理亚型(15.52%)>1 个病理亚型(15.25%)>3 个病理亚型(12.15%)>4 个病理亚型(7.69%),与病理亚型数量分类中预后顺序相一致,而其他病理亚型的占比顺序则与病理亚型数量分类中预后顺序不一致;上述数据再次证实了贴壁型在生存预后中的重要意义,在包含多个亚型病理分类中,以贴壁型为主者预后最佳,对生存预后具有预测价值。

本研究选取 IB 期浸润性肺腺癌中的主要 5 个病理亚型作为研究对象,排除了 TNM 分期、淋巴结及其他少见亚型的干扰,肿瘤的异质性更小,不仅证实了吸烟与病理亚型是浸润性肺腺癌 IB 期生存预后的独立影响因素,而且进一步证实了在 IB 期浸润性肺腺癌中主要病理亚型之间也存在有统计学意义的生存差异,并做了生存排序;同时本研究还发现在 IB 期浸润性肺腺癌中主要病理亚型的数量也是生存预后的独立影响因素,但还需后续大样本的研究进一步验证。

本研究同时发现,在 Kaplan-Meier 单因素生存分析中,女性患者较男性患者有较长的生存获益,术前末次纤维蛋白原和 hsCRP 在正常范围的患者较增高的患者有较长的生存获益,无脉管癌栓的患者较存在脉管癌栓的患者有较长的生存获益,有胸膜浸润的患者较无胸膜浸润的患者有较长的生存获益;提示上述因素与生存预后相关,是预后的影响因素之一,对生存预后有一定的预测价值;但在多因素分析中无统计学意义,所以还需要大样本的研究来进一步验证。

本研究同时也存在一定的局限性,首先研究对象的选择范围比较窄,只截取了术后病理 IB 期浸润性肺腺癌患者作为研究对象,而且只选择了主要的 5 个病理亚型,将其他分期和少见亚型均排除在外,同时排除了淋巴结转移的影响,这些选择均可能会导致样本的偏移。其次,总的样本量不大,特别是样本中实性和微乳头型病例数偏少,也会导致研究结果的偏倚,所以关于病理亚型数量的生存预后,还需要大样本进一步验证。最后,2010 年病理分类大部分还没有严格按照 IASLC/ATS/ERS 分类执行,导致被诊断为细支气管肺泡癌(bronchioloalveolar

carcinoma,BAC)的病例被排除在外,也会导致研究结果的偏倚。

总之,本研究不仅证实了 IB 期的浸润性肺腺癌患者的生存预后与吸烟、病理亚型和病理亚型数量有关,而且吸烟、病理亚型和病理亚型数量是影响其生存预后的独立预测因素,为 IB 期浸润性肺腺癌患者的临床治疗和生存预后提供了更多有利的证据,为精准医疗提供了依据和参考。

[参考文献]

- [1] 魏雨晴,吕镡烽,刘红兵,等.PD-L1 作为 PD-1 靶向药物治疗非小细胞肺癌疗效预测生物标志的意义及其局限性[J].转化医学电子杂志,2018,5(2):40-44.
- [2] Wang A, Wang HY, Liu Y, *et al.* The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(4):450-456.
- [3] 陈海瑞,李文才,陈天东,等.原发性肺腺癌组织亚型及预后[J].河南医学研究,2017,26(18):3271-3273.
- [4] Warth A, Muley T, Meister M, *et al.* The novel histologic international association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society classification system of lung adenocarcinoma is a stage independent predictor of survival[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13):1438-1446.
- [5] 杜海磊,车嘉铭,朱良纲,等.病理 T₁ 期浸润性肺腺癌不同病理亚型的临床特征及其预后分析[J].诊断学理论与实践,2018,17(1):82-86.
- [6] 曹玉娟,王德林,刘承伟,等.肺腺癌新分类在预测 I b 期非小细胞肺癌预后中的价值[J].肿瘤学杂志,2014,20(6):448-451.
- [7] 田璇,孙蕾娜,王静,等.最新国际肺腺癌分类方法回顾性分析具有细支气管肺泡癌特征的肺腺癌 209 例[J].中国肿瘤临床,2013,40(8):475-478.
- [8] Strand TE, Rostad H, Strøm EH, *et al.* The percentage of lepidic growth is an independent prognostic factor in invasive adenocarcinoma of the lung[J]. *Diagn Pathol*, 2015, 10(1):94.
- [9] Luo J, Huang Q, Wang R, *et al.* Prognostic and predictive value of the novel classification of lung adenocarcinoma in patients with stage IB[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(9):2031-2040.
- [10] 杨欣,林冬梅.2015 版 WHO 肺癌组织学分类变化及其临床意义[J].中国肺癌杂志,2016,19(6):332-336.
- [11] 朱萌,孙武刚.不同病理类型 I 期肺腺癌患者的生存状况研究[J].中国医药科学,2018,8(9):200-203.
- [12] Song Z, Zhu H, Guo Z, *et al.* Prognostic value of the IASLC/ATS/

- ERS classification in stage I lung adenocarcinoma patients—Based on a hospital study in China[J].*Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(11):1262-1268.
- [13] Yoshida Y, Nitadori JI, 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.
- [14] Hoshi R, Tsuzuku M, Horai T, *et al.* Micropapillary clusters in early-stage lung adenocarcinomas: a distinct cytologic sign of significantly poor prognosis[J].*Cancer*, 2004, 102(2):81-86.
- [15] Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, *et al.* Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance[J].*Am J Surg Pathol*, 2002, 26(3):358-364.
- [16] Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, *et al.* Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis[J].*Am J Surg Pathol*, 2003, 27(1):101-109.
- [17] Hung JJ. Histologic subtype component predicts lymph node micrometastasis and prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma[J].*J Thorac Dis*, 2017, 9(10):3623-3625.
- [18] Rosai J. Rosai & Ackerman 外科病理学[M]. 郑杰, 主译. 北京: 北京大学医学出版社, 2014:370-373
- [19] 刘彤华. 诊断病理学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 137-142.
- [20] Westaway DD, Toon CW, Farzin M, *et al.* The International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society grading system has limited prognostic significance in advanced resected pulmonary adenocarcinoma[J].*Pathology*, 2013, 45(6):553-558
- [21] Ujiie H, Kadota K, Chaft JE, *et al.* Solid Predominant Histologic Subtype in Resected Stage I Lung Adenocarcinoma Is an Independent Predictor of Early, Extrathoracic, Multisite Recurrence and of Poor Postrecurrence Survival[J].*J Clin Oncol*, 2015, 33(26):2877-2884.
- [22] Tsubokawa N, Mimae T, Sasada S, *et al.* Negative prognostic influence of micropapillary pattern in stage IA lung adenocarcinoma[J].*Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(1):293-299.

(收稿日期:2018-10-16; 修回日期:2018-11-20)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)