

量有保证的医院,VBAC 仍不失为一种安全、有效、经济的分娩方式。

**3.2 TOL 最严重的并发症是子宫破裂,因此,产科医生对有剖宫产史的孕妇必须严格掌握 TOL 的适应证与禁忌证,以避免母婴的不良结局。凡有阴道分娩史、自然临产、年龄 < 35 岁、非巨大胎儿、非肥胖孕妇等情况者均可选择试行阴道分娩。2004 年,美国妇产科学会 (ACOG) 推荐的 TOL 的条件为已有两次剖宫史、胎儿纵产式、子宫没有其他瘢痕、无子宫破裂病史、骨盆正常和医疗单位具有行紧急剖宫产术的条件者。子宫破裂的发生率与前次剖宫产的术式有密切关系,前次术式为子宫纵切口和 T 形切口都是 VBAC 的禁忌证。临床上要求瘢痕子宫妇女,再次妊娠的时间距前次剖宫产的时间以 2 ~ 10 年为宜, < 2 年及 > 10 年发生子宫破裂的可能性较大。若条件允许,可选择 VBAC 前应用超声检测子宫下段厚度变化,此检查对预测 VBAC 过程中发生子宫破裂可能有一定的临床价值,故建议以 > 1.5 mm 为选择 VBAC 的界值。相对禁忌证有子宫瘢痕状况不明、胎位不正、双胎妊娠、过期妊娠、可疑巨大胎儿、头盆不称等者<sup>[3]</sup>。**

**3.3 有剖宫产史孕妇的妊娠晚期引产及产程处理**对有剖宫产史的孕妇再次妊娠后即从孕妇年龄、体重、前次剖宫产情况、此次妊娠情况、临床产科检查以及超声检测结果等方面进行综合预测,以初步判

定 TOL 的成功性。对于可行阴道试产并预测成功率较高的孕妇,试产前应与患者及家属充分沟通,说明相关风险,并在选择 VBAC 前签署知情同意书。这些孕妇妊娠晚期如何引产也是临床关注的问题,通常的观点认为最好是自然临产,自然临产者的子宫破裂率仅为 0.5%,而引产者的子宫破裂率可增加 2 ~ 3 倍。对于需要引产者,应给予缩宫素避免应用前列腺素类制剂,同时应慎用无痛分娩。试产过程中若出现相对头盆不称、产程停滞或延长及产妇情绪烦躁不安,对经阴分娩信心不足时,应尽早改行剖宫产。VBAC 后的产妇在产后 48 h 内应常规行生命体征和红细胞压积等监测,以判断有无活动性出血,间接诊断有无子宫破裂等情况发生<sup>[4]</sup>。

**参考文献**

- 1 Gregory K, Korst L, Fridman M, Vaginal birth after cesarean; clinical risk factors associated with adverse outcome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 198(4): 452. e1 - 10.
- 2 Adanu RM, McCarthy MY. Vaginal birth after cesarean delivery in the West African Setting[J]. Int J Gynecol Obstet, 2007, 98(3): 227 - 231.
- 3 时春艳, 杨慧霞. 剖宫产术后阴道分娩与子宫破裂的发生 [J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(1): 68 - 70.
- 4 颜建英, 陈文祯, 崔小妹. 剖宫产后再次妊娠阴道分娩 [J]. 实用妇产科杂志, 2004, 20(5): 264 - 265.

[收稿日期 2010 - 06 - 23][本文编辑 黄晓红 韦颖]

**临床研究 · 论著**

**微小乳头状肺腺癌患者预后评价及免疫组化分析**

张 峰

作者单位: 276004 临沂, 山东医学高等专科学校附属医院外科

作者简介: 张 峰(1963 - ), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 胸外疾病诊治。E-mail: qiming421@126.com

**[摘要]** **目的** 对微小乳头状肺腺癌患者的预后进行评价, 并根据免疫组织化学构型确定此型肺癌的生物学行为是否有不同。**方法** 63 例经手术切除的肺腺癌病例中的微小乳头状肺腺癌 21 例和无微小乳头状肺腺癌 42 例, 对其中有微小乳头的 12 例 I 期病变和无微小乳头的 23 例 I 期病变进行对比研究。**结果** 研究表明, 在 I 期病变中, 有微小乳头和无微小乳头的病例 5 年生存率分别为 52% 和 73% ( $\log, P = 0.03$ )。影响生存多变量分析发现, 微小乳头成分是一项重要的预后因素 (危险比率 3.2)。不同免疫标记物在 I 期微小乳头状腺癌中的表达对照意义的评价表明, 非多变量性生存分析发现两种病变只有 Cyclin DI 和 Bax 表达与生存差异有相关性 ( $\log P = 0.03$  和  $P = 0.02$ )。**结论** 对肺腺癌中微小乳头的认识至关重要, 而 Cyclin DI 和 Bax 表达可作为预后不良的标记物。

万方数据

[关键词] 肺腺癌; 微小乳头; 免疫组化

[中图分类号] R 734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)01-0034-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.01.11

**Micropapillary lung adenocarcinoma: A distinctive histologic subtype with prognostic significance** ZHANG Feng. *The Affiliated Hospital of Shandong Medical College, Linyi 276004, China*

[Abstract] **Objective** To evaluate the prognostic significance of the micropapillary lung adenocarcinoma and to determine the biological behavior of this type of lung cancer according to the immunohistochemical configurations.

**Methods** The 63 cases of resected lung adenocarcinoma included 21 cases of micropapillary lung adenocarcinoma and 42 cases of non-micropapillary lung adenocarcinoma. The lesions in 12 cases of micropapillary lung adenocarcinoma at stage I and in 23 cases of non-micropapillary lung adenocarcinoma at stage I were compared. **Results** The 5-year survival rates of the cases of the micropapillary lung adenocarcinoma and the cases of non-micropapillary lung adenocarcinoma were 52% and 73% respectively (log rank  $P=0.03$ ). The multivariate survival analysis showed that micropapillary component was an important factor for prognosis with the survival risk ratio being 3.2. The prognostic value was evaluated according to the different expressions of immunologic marks of micropapillary lung adenocarcinoma at stage I. Only the expressions of Cyclin D1 and Bax were related with significantly worse survival (log rank  $P=0.03$  and  $P=0.02$ ). **Conclusion** It is important to identify micropapillary lung adenocarcinoma and Bax and Cyclin D1 can act as marks of poor prognosis.

[Key words] Lung adenocarcinoma; Micropapillary; Immunohistochemistry

随着诊疗技术的发展,虽然多数的晚期肺癌通过有效治疗其预后可以得到改善,但肺癌仍是癌症死亡的常见原因之一,其生存率仅在 10% ~ 15%<sup>[1-3]</sup>。在肺癌的组织类型中,肺腺癌最常见。在 WHO<sup>[2]</sup>肺癌分类中,将肺腺癌分为 5 种类型,其中微小乳头的肺腺癌预后差。普遍认为不同器官发生的微小乳头状瘤,可作为一种有预后意义的组织学亚型,但在肺癌中尚未被单独提出。在以前的文献报道中,仅有 4 篇有关评价微小乳头成分的报道<sup>[4,5]</sup>。本文对 21 例微小乳头状肺腺癌使用免疫组化标记物作临床病理分析,探讨是否为一类同源性亚型,报告如下。

## 1 资料和方法

**1.1 临床资料** 1996~2006 年间经手术切除的非小细胞肺癌 158 例,其中肺腺癌 63 例(39.9%)。按 WHO 分类标准,将其中的 35 例 I 期肺腺癌分为混合性腺癌 29 例(82.9%)、支气管腺泡型 6 例(17.1%);组织学分型:高分化、中等分化及低分化腺癌分别为 9 例(25.7%)、15 例(42.9%)及 11 例(31.4%);原发瘤大小为 1.5~12 cm,平均 3.5 cm,有 19 例(54.3%)的肿瘤长径在 3 cm 以下;肿瘤分期: I 期 19 例(54.3%), II 期 7 例(20.0%), III 期 6 例(17.5%)和 IV 期 3 例(8.6%)。12 例(34.3%)微小乳头状腺癌并作免疫组织化学检查,其中男 9 例(75.0%),女 3 例(25.0%);年龄 33~80 岁,平均年龄 64 岁,其中 60 岁以上 7 例(77.8%)。

**1.2 方法** 按 WHO 的分类标准进行分类和分期<sup>[2]</sup>。病理标本经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋、切片 4  $\mu\text{m}$  厚,苏木素-曙红染色,免疫组织化学 P53 和 Ki67 使用核染色比率记录。确定每张切片核阳性表达在 10% 以上。对原发性微小乳头(MCP)的估价是按每张切片中微小乳头所占比例记录为:无微小乳头(0%)、局灶性(<5%)、中等量(5%~20%)及弥漫性(>20%)。然后将肿瘤分为两组:微小乳头阴性(<5%)和微小乳头阳性( $\geq 5\%$ )。肿瘤分期参照国际抗肿瘤协会的分期标准,对微小乳头成分进行评价<sup>[2]</sup>。其中对 35 例(有微小乳头 12 例,无微小乳头 23 例)有或无乳头成分的 I 期病变进行临床病例和免疫组化分析。C-myc、EGFR、Cyclin D1、Bcl-2 和 Bax 在胞浆、胞膜的着色强度比例,计数细胞染色强度:(-)为 0.0%~10%;(+)为 10%~25%;(++)为 26%~50%;(+++)为 51%~75%;(++++)为 76%~100%。

**1.3 统计学方法** 使用描述性统计对资料进行分析。率的比较采用 Yates 和 Fisher 确切概率法并做  $P$  值记录。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。生存时间从诊断到死亡或最后失访时间计算。生存时间评价采用 Kaplan-Meier 法。对预后的评价主要是与微小乳头成分有关,分析采用 Cox 回归模式完成。

## 2 结果

**2.1 I 期肺腺癌临床病理特点比较** 在 63 例肺腺癌中, I 期 35 例(53.8%),其中 12 例(34.3%)

为微小乳头状腺癌,23例(65.7%)为非微小乳头状腺癌。患者的临床病理特点见表1。有或无微小乳头成分的临床表现相似,但两者在病变的分级中差异有统计学意义( $P=0.02$ )。在患者的生存方面,微小乳头阴性组的5年生存率为76%,生存时间为85~112个月,平均生存为98个月;而微小乳头阳性组5年生存率为53%,生存时间为56~93个月,

平均生存为75个月。两者的生存率差异有统计学意义( $P=0.03$ ),阴性组高于阳性组。对患者的年龄、性别、组织类型、分化程度、分期及微小乳头成分进行多变量Cox回归分析,表明肿瘤的微小乳头成分及肿瘤分化程度对预后有重要意义。微小乳头阳性与微小乳头阴性相比,前者的死亡危险比率为后者的3.2倍。

表1 I期肺腺癌临床病理特点比较[n(%)]

临床病理变异	例数	年龄(岁)		性别		吸烟史		组织类型	
		<60	≥60	男	女	无吸烟	主动或被动吸烟	混合型腺癌	支气管腺泡型
MCP病例	12	5(41.7)	7(58.3)	9(75.0)	3(25.0)	3(25.0)	9(75.0)	9(75.0)	3(25.0)
无MCP病例	23	9(39.1)	14(60.9)	17(73.9)	6(26.1)	5(21.7)	18(78.3)	18(78.3)	5(21.7)
<i>P</i>	-	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

  

临床病理变异	例数	分化程度			肿瘤大小(cm)		分期	
		高分化	中等分化	低分化	≤3	>3	Ia	Ib
MCP病例	12	4(33.3)	6(50.0)	2(16.7)	7(58.3)	5(41.7)	7(58.3)	5(41.7)
无MCP病例	23	4(17.3)	9(39.2)	10(43.5)	14(60.9)	9(39.1)	14(60.9)	9(39.1)
<i>P</i>	-	<0.05			>0.05		>0.05	

**2.2 微小乳头状腺癌的免疫组化构型** 在12例有微小乳头状的病例中,9例P53核染色阳性表达,表达阳性强度与微小乳头所占比例相关。微小乳头成分至少占肿瘤成分的20%,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。11例(91.7%)Ki67呈阳性表达,但对C-myc阳性表达者10例(83.3%),而BCI-2阳性表达仅1例(8.3%),并呈微弱阳性。5例(41.7%)对EGFR呈阳性表达。对Cyclin DI及Bax阳性表达者各5例,分别各占41.6%,不同标记物的阳性表达与微小乳头成分无相关性。见表2。

表2 微小乳头状腺癌的免疫组化构型(n=12)

强度	P53	Ki67	C-myc	BCI-2	EGFR	Cyclin	Bax
0	3	1	2	11	7	7	7
+	2	4	3	1	2	3	4
++	4	4	4	0	2	1	1
+++	2	2	2	0	1	1	0
++++	1	1	1	0	0	0	0

**2.3 不同免疫组化标记物对患者生存的影响** 对12例微小乳头腺癌的I期病变,不同标记物阳性表达率经变异性生存率分析,只有CyclinDI及Bax的阳性表达对患者的生存有不利影响且生存率低。

**3 讨论**

**3.1 在癌症死亡的病例中,因肺癌死亡的病例最常见,且80%为NSCLC。手术切除是肿瘤病例首选的最佳治疗方法,不过5年生存率仅为50%<sup>[6]</sup>。在肺**

癌4种类型中,腺癌最常见,发生率也有增加的趋势。最近对肺腺癌提出了以微小乳头为特点作一种病理新亚型来观察预后的新观点<sup>[2~5]</sup>。Sánchez-Mora等<sup>[2]</sup>报道认为有微小乳头变异的乳腺癌,是一种有高度侵袭性、新实体的侵袭癌。这种形态变异的乳腺癌在过去10年中受到临床的高度关注。此外,此种形态变异的癌在其他器官如尿道、膀胱<sup>[7]</sup>、大涎腺<sup>[8]</sup>等也有报道,此种肿瘤除具有独特的生长方式外,尚可显示一种不可逆的高度侵袭性,表现为分期高、广泛的淋巴血管侵袭及淋巴结转移<sup>[2,3,8]</sup>。Sánchez-Mora等报道344例肺腺癌,154例为I期病变,其中45例有微小乳头状成分,109例无微小乳头成分。有微小乳头的病例的5年生存率比无微小乳头的病例预后差,5年生存率分别为79%和93%。本文资料与文献报道一致。因此,微小乳头成分是评价肺腺癌患者预后的一项重要指标,尤其是I期病变。Amin等<sup>[3]</sup>报道35例微小乳头状肺腺癌中,混合型组织亚型占85.1%,对15例作部分免疫组化标记,除80%的病例对TTF1、93%的病例对CK7和13%的病例对CK20阳性表达外,未作其它免疫组化标记。在我们的资料中,免疫组化研究证实,微小乳头状腺癌以C-myc和Ki67的表达升高为特点,分别占83.3%和91.7%,P53阳性表达占75%,Cyclin DI的阳性表达为41.7%,BCI-2为8.3%,而EGFR和Bax的表达分别为41.7%和

33.3%。

**3.2** 我们的观察发现仅少量关于微小乳头状肺腺癌使用免疫组化标记用于确定患者不同预后的报道。但使用 Cyclin DI 蛋白表达对 NSCLS 的预后性进行评价尚有争论。Sánchez-Mora 等<sup>[2]</sup>报道 NSCLS 病例中,有 17% 的病例对三种免疫组化均呈阳性表达,但对 Cyclin DI 阳性表达的病例比那些呈阴性表达的病例的 5 年生存时间长,5 年生存率分别为 89% 和 64%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。相反,Keum 等<sup>[9]</sup>报道 69 例 NSCLS,34.8% 的病例对 Cyclin DI 阳性表达,并与分期淋巴结转移相关。Cyclin DI 阴性表达者比 Cyclin DI 阳性表达者生存时间长,两者平均生存时间分别为 50.1 个月和 24.0 个月,中位生存时间为 6.4 个月和 3.9 个月( $P < 0.05$ )。Apolinario 等<sup>[10]</sup>报道的 116 例 NSCLS 分别作了 Bax 和 Bcl-2 表达,77% 的病例对 Bax 呈阳性表达,这种情况肺腺癌比鳞癌更常见。相反,Bcl-2 阴性表达则更见于鳞状细胞癌。在 I 期病例中,经多变量性分析,Bax 阳性或 Bcl-2 阴性者,在肺癌死亡的危险性中高 2.5 倍,我们的资料中 41.7% Bax 阳性表达者生存时间短,因此,我们认为,Bax 表达对微小乳头状 I 期肺腺癌的生存有不利影响。

**3.3** 肺腺癌中对微小乳头状生长方式是一项重要的认识,作为肿瘤中的一种特殊形态提出是非常重要的<sup>[2~4]</sup>。当组织学发现此种形态时,可作为提供患者预后信息的一项重要指标,在病理报告中应加以描述,可为临床医师定期随访病人提供早期或晚期肿瘤转移的证据,并对患者提出进一步的治疗方案。

#### 参考文献

1 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. CA

cancer J Clin, 2006,56(1):106-130.

- 2 Sánchez-Mora N, Presmanes MC, Monroy V, et al. Micropapillary lung adenocarcinoma: a distinctive histologic subtype with prognostic significance [J]. Case series. Hum Pathol, 2008, 39(3):324-330.
- 3 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.
- 4 Roh MS, Lee JI, Choi PJ, et al. Relationship between micropapillary component and micrometastasis in the regional lymph nodes of patients with stage I lung adenocarcinoma [J]. Histopathology 2004, 45(6):580-586.
- 5 Makimoto Y, Nabeshima K, Iwasaki H, et al. Micropapillary pattern: a distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral lung adenocarcinoma ( $\leq 20$ mm) with mixed bronchioloalveolar and invasive subtypes (Noguchi's type C tumours) [J]. Histopathology, 2005, 46(5):677-684.
- 6 International Union Against cancer. TNM classification of malignant tumors [M]. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:97-103.
- 7 Amin MB, RO JY, el-sharkawy T, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 1994, 18(12):1224-1232.
- 8 Nagao T, Gaffey TA, Visser DW, et al. Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: a distinct histologic variant with biologic variant with biologic significance [J]. Am J Surg pathol, 2004, 28(3):319-326.
- 9 Keum JS, Kong G, Yang SC, et al. Cyclin DI overexpression is an indicator of poor prognosis in resectable non-small cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 1999, 81(1):127-132.
- 10 Apolinario RM, van der valk P, de Jong JS, et al. Prognostic value of the expression of p53, bcl-2, and bax oncoproteins, and neovascularization in patients with radically resected non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(6):2456-2466.

[收稿日期 2010-08-06][本文编辑 谭毅 刘京虹]

欢迎订阅

欢迎投稿

欢迎刊登广告

本刊地址:广西南宁市桃源路6号,邮编:530021,电话:(0771)2186013

E-mail:zglcxyzz@163.com

《中国临床新医学》杂志编辑部