



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

原发性肺黏液腺癌的临床特征及其预后的影响因素研究

赵文艳, 刘红, 陈红杰, 张国瑞, 余亚丽

【摘要】 背景 目前,原发性肺黏液腺癌(PPMA)的临床特征和预后特点尚不完全明确,且无规范的方案指导其治疗。目的 分析PPMA的临床特征,并探讨其预后的影响因素。方法 收集郑州大学第一附属医院2015—2019年收治的105例PPMA患者,回顾性分析其临床资料。本研究通过复诊和电话随访等方式随访患者的生存状态,终点事件为死亡,随访截止时间为2021年5月。采用Kaplan-Meier法计算患者的累积生存率,并绘制生存曲线,累积生存率的比较采用log-rank检验;PPMA患者预后的影响因素分析采用多元Cox比例风险回归分析。结果 105例PPMA患者中男42例(40.0%),女63例(60.0%)。中位年龄60岁,其中<60岁52例(49.5%),≥60岁53例(50.5%)。临床表现:有临床表现83例(79.0%),其中咳嗽、咳痰39例,胸闷、胸痛19例,咯血15例,发热10例;无临床表现22例(21.0%)。肿瘤大体形态:结节或团块样阴影68例(64.8%);大片状实变影37例(35.2%),其中23例初诊时误诊为肺炎、2例误诊为肺结核。本研究105例PPMA患者1、3、5年累积生存率分别为80.8%、62.9%、42.1%,中位生存时间为56个月。不同年龄、TNM分期、肿瘤标志物表达情况、肿瘤大小及有无淋巴结转移的PPMA患者5年累积生存率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元Cox比例风险回归分析结果显示,年龄[$HR=2.342$, 95% $CI(1.150, 4.768)$]、TNM分期[$HR=8.124$, 95% $CI(3.385, 19.495)$]、肿瘤大小[$HR=3.341$, 95% $CI(1.475, 7.567)$]、淋巴结转移[$HR=6.169$, 95% $CI(2.356, 16.156)$]是PPMA患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 PPMA好发于中老年女性,无特异性临床表现,主要影像学表现为结节或团块样阴影。本组PPMA患者1、3、5年累积生存率分别为80.8%、62.9%、42.1%,中位生存时间为56个月,且年龄、TNM分期、肿瘤大小、淋巴结转移是PPMA患者预后的独立影响因素。

【关键词】 肺腺癌;原发性肺黏液腺癌;临床特征;预后;生存

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.002

赵文艳,刘红,陈红杰,等.原发性肺黏液腺癌的临床特征及其预后的影响因素研究[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(1):37-42.[www.syxnf.net]

ZHAO W Y, LIU H, CHEN H J, et al. Clinical features and prognostic factors of primary pulmonary mucinous adenocarcinoma [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(1): 37-42.

Clinical Features and Prognostic Factors of Primary Pulmonary Mucinous Adenocarcinoma ZHAO Wenyan, LIU Hong, CHEN Hongjie, ZHANG Guorui, YU Yali

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: LIU Hong, E-mail: liuhong925@126.com

【Abstract】 **Background** The clinical features and prognostic of primary pulmonary mucinous adenocarcinoma (PPMA) are not completely clear. There is no standardized protocol to guide its treatment. **Objective** To investigate the clinical features and the prognostic factors of PPMA. **Methods** The clinical data of 105 PPMA patients admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2015 to 2019 were retrospectively analyzed. In this study, the survival status of patients was followed up by return visit and telephone. The end event was death, and the follow-up ended in May 2021. Kaplan-Meier method was used to calculate cumulative survival of patients and draw survival curves. The cumulative survival rates were compared by log-rank test. The prognostic factors of PPMA patients were analyzed by multivariate Cox proportional hazards regression analysis. **Results** Among the 105 patients with PPMA, there were 42 males (40.0%) and 63 females (60.0%). The median age was 60 years old, with 52 cases (49.5%) < 60 years old and 53 cases (50.5%) ≥ 60 years old. Clinical manifestations: there were 83 cases (79.0%) with clinical manifestations, including cough and expectoration in 39 cases, chest distress and chest pain in 19 cases, hemoptysis in 15 cases and fever in

基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SB201901016)

450052 河南省郑州市,郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科

通信作者:刘红, E-mail: liuhong925@126.com

10 cases. There were 22 cases (21.0%) without clinical manifestation. General morphology of tumor: nodular or mass shadow in 68 cases (64.8%); there were 37 cases (35.2%) of large patchy consolidation, among which 23 cases were misdiagnosed as pneumonia and 2 cases were misdiagnosed as tuberculosis at the initial diagnosis. In this study, the 1-, 3- and 5-year cumulative survival rates of 105 PPMA patients were 80.8%, 62.9% and 42.1%, respectively. The median survival time was 56 months. There was significant difference in the 5-year cumulative survival rate of PPMA patients with different age, TNM stage, tumor marker expression, tumor size, lymph node metastasis or not ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed that age [$HR=2.342$, 95% CI (1.150, 4.768)], TNM stage [$HR=8.124$, 95% CI (3.385, 19.495)], tumor size [$HR=3.341$, 95% CI (1.475, 7.567)] and lymph node metastasis [$HR=6.169$, 95% CI (2.356, 16.156)] were independent prognostic factors for PPMA patients ($P < 0.05$). **Conclusion** PPMA tends to occur in middle-aged and elderly women with no specific clinical manifestations, and the main imaging manifestations are nodular or mass like shadows. In this study, the 1-, 3- and 5-year cumulative survival rates of PPMA patients were 80.8%, 62.9% and 42.1%, respectively. The median survival time was 56 months. Age, TNM stage, tumor size and lymph node metastasis are independent prognostic factors for PPMA patients.

【 Key words 】 Adenocarcinoma of lung; Primary pulmonary mucinous adenocarcinoma; Clinical features; Prognosis; Survival

统计数据显示,肺癌发病率位居全球恶性肿瘤第二位,是全球癌症相关死亡的首要原因;2020年,中国新发肺癌81.6万例,占中国新发癌症总病例的17.9%;肺癌死亡71.5万例,占中国癌症死亡总病例的23.8%,肺癌仍位居中国癌症新发及死亡首位^[1]。目前,肺腺癌是最常见的肺癌病理分型,约占肺癌患者总数的40%^[2]。原发性肺黏液腺癌(primary pulmonary mucinous adenocarcinoma, PPMA)是一种少见的肺腺癌亚型,与非黏液型肺腺癌相比,其具有独特的病理表现,但尚无规范的方案指导其治疗。目前,关于PPMA有许多新观点、新成果,但涉及预后的研究报道较少。本研究回顾性分析2015—2019年郑州大学第一附属医院收治的105例PPMA患者的临床资料及随访资料,总结其临床特征并探讨其预后的影响因素,以期PPMA患者的临床诊治和预后判断提供一定参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集郑州大学第一附属医院2015—2019年收治的105例PPMA患者,均经病理学检查确诊。纳入标准:(1)初次诊断为PPMA;(2)既往未接受抗肿瘤治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)转移性肺黏液腺癌,如原发于消化系统的黏液腺癌转移至肺脏;(2)合并其他类型恶性肿瘤。本研究通过郑州大学第一附属医院伦理委员会审核批准(伦理审批编号:KY-2021-00521)。

1.2 研究方法 回顾性分析所有患者的临床资料,记录患者的性别、年龄、有无吸烟史、有无肿瘤家族史、临床表现、TNM分期、肿瘤标志物表达情况〔包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)-125、CA-199、CA72-4、CA-153、细胞角质蛋白19片段抗原21-1(cyto-keratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)及神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)〕、影像学

检查结果(包括肿瘤位置、肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤大体形态、CT征象)、淋巴结转移情况、免疫组化染色结果〔包括甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)、Napsin A、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)7、CK20、CDX2〕、分子表型〔包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变、KRAS基因突变及间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排情况〕及治疗方式。TNM分期参考国际肺癌研究协会(the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)第八版肺癌分期标准^[3-5]。本研究通过复诊和电话随访等方式随访患者的生存状态,终点事件为死亡,随访截止时间为2021年5月。

1.3 统计学方法 应用SPSS 23.0统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示;采用Kaplan-Meier法计算累积生存率,并绘制生存曲线,累积生存率的比较采用log-rank检验;PPMA患者预后的影响因素分析采用多元Cox比例风险回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 105例PPMA患者中男42例(40.0%),女63例(60.0%)。中位年龄60岁,其中 < 60 岁52例(49.5%), ≥ 60 岁53例(50.5%)。有吸烟史25例(23.8%),无吸烟史80例(76.2%)。有肿瘤家族史21例(20.0%),无肿瘤家族史84例(80.0%)。临床表现:有临床表现83例(79.0%),其中咳嗽、咳痰39例,胸闷、胸痛19例,咯血15例,发热10例;无临床表现22例(21.0%)。TNM分期:I期20例(19.0%),II期15例(14.3%),III期24例(22.9%),IV期46例(43.8%)。肿瘤标志物表达情况:升高51例(48.6%),其中CEA升高($> 5 \mu\text{g/L}$)23例、CA-125升高($> 35 \text{U/ml}$)23例、CA-199升高(> 37

U/ml) 25 例、CA72-4 升高 (> 6.9 U/ml) 17 例、CA-153 升高 (> 25 U/ml) 6 例、CYFRA21-1 升高 (> 3.3 $\mu\text{g/L}$) 24 例、NSE 升高 (> 25 $\mu\text{g/L}$) 5 例; 正常 54 例 (51.4%)。肿瘤位置: 下叶 55 例 (52.4%), 中上叶 50 例 (47.6%); 肿瘤大小: $\leq 3\text{ cm}$ 46 例 (43.8%), $> 3\text{ cm}$ 59 例 (56.2%); 肿瘤数目: 单发病灶 91 例 (86.7%), 多发病灶 14 例 (13.3%); 肿瘤大体形态: 结节或团块样阴影 68 例 (64.8%), 大片状实变影 37 例 (35.2%), 其中 23 例误诊为肺炎、2 例误诊为肺结核。CT 征象: 支气管充气征 27 例 (25.7%), 空洞 18 例 (17.1%), 毛刺征 17 例 (16.2%), 分叶征 13 例 (12.4%), 血管造影征 8 例 (7.6%), 胸膜凹陷征 7 例 (6.7%)。有淋巴结转移 33 例 (31.4%), 无淋巴结转移 72 例 (68.6%)。免疫组化染色结果: TTF-1 表达阳性 39 例 (37.1%), Napsin A 表达阳性 39 例 (37.1%), CK7 表达阳性 65 例 (61.9%), CK20 表达阴性 93 例 (88.6%), CDX2 表达阴性 97 例 (92.4%)。分子表型: EGFR 基因突变 3 例 (2.9%), KRAS 基因突变 36 例 (34.3%), ALK 基因重排 13 例 (12.4%)。治疗方式: 全身化疗 75 例 (71.4%), 手术治疗 45 例 (42.9%), 靶向治疗 29 例 (27.6%), 介入治疗 10 例 (9.5%), 放疗 6 例 (5.7%), 免疫治疗 4 例 (3.8%)。

2.2 PPMA 患者预后及其影响因素 105 例 PPMA 患者 1、3、5 年累积生存率分别为 80.8%、62.9%、42.1%，中位生存时间为 56 个月，见图 1。不同性别、有无吸烟史、有无肿瘤家族史、有无临床表现、不同肿瘤位置、不同肿瘤数目、不同肿瘤大体形态、不同 TTF-1 表达情况、不同 Napsin A 表达情况、不同 CK7 表达情况、不同 CK20 表达情况、不同 CDX2 表达情况、有无 KRAS 基因突变及有无 ALK 基因重排患者 5 年累积生存率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；不同年龄、TNM 分期、肿瘤标志物表达情况、肿瘤大小及有无淋巴结转移的 PPMA 患者 5 年累积生存率比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。将表 1 中差异有统计学意义的指标及 KRAS 突变、ALK 重排作为自变量，将 PPMA

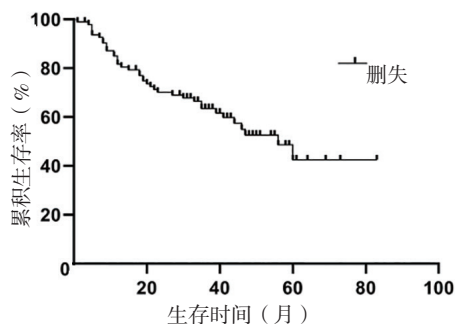


图 1 PPMA 患者的生存曲线

Figure 1 Survival curve of patients with PPMA

患者的预后 (赋值: 生存 = 0, 死亡 = 1) 作为因变量, 进行多元 Cox 比例风险回归分析, 结果显示, 年龄、TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移是 PPMA 患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨论

PPMA 是一种特殊的肺腺癌病理亚型, 其发病率较低, 占原发性肺腺癌患者总数的 2%~10%^[6]。与非黏液型肺腺癌相比, PPMA 具有不同的临床病理表现及预后, 但目前关于 PPMA 的大样本量临床研究较少, 故临床医生对 PPMA 的认识尚不足。本研究结果显示, 本组 PPMA 患者中女性多于男性, 中位发病年龄为 60 岁, 与既往文献报道一致^[7]; 本研究 76.2% 的 PPMA 患者无吸烟史, PPMA 与吸烟是否有关目前尚不明确, 仍需要大量临床资料证实^[8]; PPMA 与非黏液型肺腺癌的临床表现相似^[9], 常见的临床表现有咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛、咯血、发热等, 提示 PPMA 患者无特异性临床表现; 本研究 48.6% 的 PPMA 患者肿瘤标志物升高, 常见的肿瘤标志物有 CEA、CA-125、CA-199、CA72-4、CA-153、CYFRA21-1, 肿瘤标志物升高虽然对 PPMA 的诊断具有一定提示作用, 但并无特异性; PPMA 在影像学上主要表现为肺部结节或团块样阴影, 可有支气管充气征、空洞、毛刺征、分叶征、血管造影征、胸膜凹陷征; 少数患者表现为大片状实变影, 容易误诊为肺炎、肺结核等良性疾病^[10]。因此, 在临床工作中, 对长期咳嗽、咳大量白色泡沫痰且抗感染治疗效果不佳的肺部大片实变影的中老年患者, 应仔细鉴别诊断, 积极完善气管镜或肺穿活检, 以警惕 PPMA 的发生。本研究下叶和中上叶 PPMA 患者占比相似, 提示 PPMA 可发生于各个肺叶, 无明显规律性, 与既往文献报道结果一致^[11-12]。

目前, PPMA 主要通过病理学检查确诊, 大体上肿瘤组织呈灰白色或灰褐色、界限不清、质软、半透明胶冻样; 镜下可见柱状或杯状细胞沿肺泡壁生长, 肺泡及腺腔内充满黏液, 大量肿瘤细胞漂浮在黏液中。PPMA 的免疫表型与非黏液型肺腺癌不同, 非黏液型肺腺癌患者可见 CK7、TTF-1、Napsin A 高表达, 而 PPMA 患者可见 CK7 高表达, 部分患者可见 TTF-1 和 Napsin A 高表达^[13], 本研究结果与之相似。此外, 还有研究报道, 不同亚型 PPMA 患者 TTF-1、Napsin A 表达不同, 提示不同亚型 PPMA 的组织学起源可能不同^[14], 但本研究未进一步分析不同亚型 PPMA 患者的免疫表型。

黏液腺癌常发生于胃肠道, 肺部原发少见, 因此, 需要行免疫组化检查以鉴别诊断 PPMA 与转移性胃肠道黏液腺癌。转移性胃肠道黏液腺癌患者 CK20、CDX2 呈高表达, TTF-1、Napsin A 表达阴性。但有研究报道, 部分 PPMA 患者可表达 CK20、CDX2^[15-16], 这就使 TTF-1、Napsin A 表达阴性的 PPMA 患者与转移性

表 1 不同临床特征的 PPMA 患者 5 年累积生存率比较

Table 1 Comparison of 5-year cumulative survival rate in PPMA patients with different clinical characteristics

临床特征	例数	5 年累积生存率 (%)	χ^2 值	P 值
性别			0.688	0.407
男	42	34.7		
女	63	47.3		
年龄			6.178	0.013
< 60 岁	52	52.7		
≥ 60 岁	53	26.3		
吸烟史			0.715	0.398
有	25	28.9		
无	80	54.5		
肿瘤家族史			0.256	0.613
有	21	33.4		
无	84	44.0		
临床表现			3.421	0.064
有	83	35.7		
无	22	70.4		
TNM 分期			19.597	0.001
I ~ II 期	35	68.7		
III ~ IV 期	70	28.0		
肿瘤标志物表达情况			7.656	0.006
升高	51	26.4		
正常	54	60.2		
肿瘤位置			0.103	0.749
下叶	55	34.6		
中上叶	50	43.5		
肿瘤大小			13.577	0.001
≤ 3 cm	46	68.8		
> 3 cm	59	20.8		
肿瘤数目			1.894	0.169
单发病灶	91	45.5		
多发病灶	14	0.0		
肿瘤大体形态			3.594	0.058
结节或团块样阴影	68	52.1		
大片状实变影	37	25.8		
淋巴结转移			10.797	0.001
有	33	39.2		
无	72	50.2		
TTF-1 表达			0.226	0.635
阳性	39	30.5		
阴性	66	42.1		
Napsin A 表达			0.140	0.709
阳性	39	25.2		
阴性	66	47.2		
CK7 表达			1.961	0.161
阳性	65	37.3		
阴性	40	46.8		

(续表 1)

临床特征	例数	5 年累积生存率 (%)	χ^2 值	P 值
CK20 表达			0.001	0.974
阳性	12	61.1		
阴性	93	39.9		
CDX2 表达			1.075	0.300
阳性	8	60.0		
阴性	97	42.5		
KRAS 基因突变			3.370	0.066
有	36	36.5		
无	69	46.6		
ALK 基因重排			2.323	0.127
有	13	56.4		
无	92	40.6		

注: TTF-1= 甲状腺转录因子 1, CK= 细胞角蛋白, ALK= 间变性淋巴瘤激酶; 因表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变患者仅 3 例、患者采用联合治疗方式, 故未进行生存分析

表 2 PPMA 患者预后影响因素的多元 Cox 比例风险回归分析

Table 2 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis of prognostic factors in patients with PPMA

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
年龄	< 60 岁=0, ≥ 60 岁=1	0.851	0.363	5.503	0.019	2.342	(1.150, 4.768)
TNM 分期	I ~ II 期=0, III ~ IV 期=1	2.095	0.447	21.999	0.001	8.124	(3.385, 19.495)
肿瘤标志物表达情况	正常=0, 升高=1	0.046	0.381	0.015	0.904	1.047	(0.496, 2.209)
肿瘤大小	≤ 3 cm=0, > 3 cm=1	1.206	0.417	8.367	0.004	3.341	(1.475, 7.567)
淋巴结转移	无=0, 有=1	1.820	0.491	13.725	0.001	6.169	(2.356, 16.156)
KRAS 基因突变	无=0, 有=1	0.229	0.351	0.425	0.514	1.258	(0.632, 2.504)
ALK 基因重排	无=0, 有=1	-1.161	0.688	2.849	0.091	0.313	(0.081, 1.206)

胃肠道黏液腺癌鉴别困难, 需结合影像学、胃肠镜等检查以排除胃肠道肿瘤。本研究中 61.9% 的 PPMA 患者 CK7 表达阳性, 37.1% 的 PPMA 患者 TTF-1、Napsin A 表达阳性, 88.6% 的患者 CK20 表达阴性。本研究结果显示, PPMA 患者 EGFR 基因突变发生率为 2.9%, 而 KRAS 基因突变发生率为 34.3%, 与既往文献报道结果相符^[17]。KRAS 基因突变者对 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 类药物耐药, 且目前暂无针对 KRAS 基因突变的靶向药物, 故针对 KRAS 基因突变的 PPMA 患者优先选择早期手术治疗或全身化疗。ALK 基因重排者可应用克唑替尼、阿来替尼等 ALK-TKI 类药物进行治疗^[18]。近年来, 随着分子生物学不断发展, 新的治疗靶点、靶向药物正在研究, 有望在未来为 PPMA 患者的治疗带来新的希望。

本研究对 105 例 PPMA 患者进行随访, 结果显示, 1、3、5 年累积生存率分别为 80.8%、62.9%、42.1%, 中位生存时间为 56 个月, 且年龄、TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移是 PPMA 患者预后的独立影响因素, 与

既往文献报道结果一致^[10], 究其原因可能与高龄患者常合并其他基础疾病及晚期、肿瘤较大、合并淋巴结转移的PPMA患者不能行手术治疗等相关。SHIMIZU等^[19]、WANG等^[20]研究表明, 肺炎型PPMA患者较结节肿块型PPMA患者预后更差, 这可能与肺炎型PPMA患者淋巴结转移发生率较高有关^[21]。TTF-1在人胚胎肺组织及成年人肺组织中持续表达, 在维持肺正常发育及功能中发挥着重要作用^[22-24]。HWANG等^[6]、KUEI-PIN等^[25]研究表明, TTF-1表达阴性与PPMA患者预后不良相关, 其原因为TTF-1表达缺失提示肿瘤分化差, 发生种植及转移的能力更强。但本研究并未发现肿瘤大体形态、TTF-1与PPMA患者预后相关, 究其原因可能与研究人群及样本量不同有关。KRAS基因突变与肺腺癌预后的关系目前仍存在争议。DAQUAN等^[26]研究表明, KRAS基因突变是早期肺腺癌患者预后不良的危险因素; 而PETRA等^[27]、MACERELLI等^[28]研究表明, KRAS基因突变不影响肺腺癌患者的预后。本研究结果显示, KRAS基因突变对PPMA患者生存状况无明显影响, 与YANG等^[29]研究结果一致。

综上所述, PPMA好发于中老年女性, 无特异性临床表现, 主要影像学表现为结节或团块样阴影。本组PPMA患者1、3、5年累积生存率分别为80.8%、62.9%、42.1%, 中位生存时间为56个月, 且年龄、TNM分期、肿瘤大小、淋巴结转移是PPMA患者预后的独立影响因素。但本研究为单中心、回顾性研究, 未来仍需要进行多中心、前瞻性的随机对照研究进一步证实本研究结论。

作者贡献: 赵文艳、陈红杰进行文章的构思与设计, 负责文章的质量控制及审校; 赵文艳、刘红、张国瑞、余亚丽进行研究的实施与可行性分析; 赵文艳、刘红、陈红杰、张国瑞、余亚丽进行数据收集、整理、分析; 赵文艳进行结果分析与解释, 负责撰写、修订论文; 刘红对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/CAAC.21660.
- [2] INAMURA K. Clinicopathological characteristics and mutations driving development of early lung adenocarcinoma: tumor initiation and progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E1259. DOI: 10.3390/ijms19041259.
- [3] RAMI-PORTA R, BOLEJACK V, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(7): 990-1003.

DOI: 10.1097/JTO.0000000000000559.

- [4] ASAMURA H, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1675-1684. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000678.
- [5] EBERHARDT W E E, MITCHELL A, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(11): 1515-1522. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000673.
- [6] HWANG D H, SHOLL L M, ROJAS-RUDILLA V, et al. KRAS and NKX2-1 mutations in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4): 496-503. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.01.010.
- [7] 张洁, 陈昶, 郑卉, 等. 57例原发性肺黏液腺癌的临床分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(1): 66-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2009.01.017.
- ZHANG J, CHEN C, ZHENG H, et al. Clinicopathologic analysis of 57 cases of primary pulmonary mucinous adenocarcinoma [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2009, 31(1): 66-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2009.01.017.
- [8] 徐小雄, 姜格宁. 肺黏液性腺癌的研究进展 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2012, 28(10): 632-635. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2012.10.019.
- XU X X, JIANG G N. Progress in the study of lung mucinous adenocarcinoma [J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, 28(10): 632-635. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2012.10.019.
- [9] BOLAND J M, MALESZEWSKI J J, WAMPFLER J A, et al. Pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma and mixed invasive mucinous/nonmucinous adenocarcinoma—a clinicopathological and molecular genetic study with survival analysis [J]. *Hum Pathol*, 2018, 71: 8-19. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.08.002.
- [10] 留永健, 李霖, 王世波, 等. 晚期肺炎型肺癌: 一项中国单中心临床-放射-病理特征回顾性研究及预后分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(6): 329-335. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.06.01.
- LIU Y J, LI J, WANG S B, et al. Advanced pneumonic-type lung carcinoma: a retrospective study of clinical-radiological-pathological characteristics with survival analysis in a single Chinese hospital [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(6): 329-335. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.06.01.
- [11] HIDEOMI I, GENICHIRO I, KANJI N, et al. Clinicopathological characteristics of primary lung adenocarcinoma predominantly composed of goblet cells in surgically resected cases [J]. *Pathol Int*, 2011, 61(7): 423-429. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02677.x.
- [12] 秦冬雪, 孙传恕, 伍建林. 原发性肺黏液腺癌的临床表现及CT

- 征象 [J]. 中国医学影像技术, 2016, 32 (7): 1070-1074. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.07.022.
- QIN D X, SUN C S, WU J L. Clinical manifestations and CT features of primary pulmonary mucinous adenocarcinoma [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2016, 32 (7): 1070-1074. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.07.022.
- [13] 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.
- [14] ROSSI G, CAVAZZA A, RIGHI L, et al. Napsin-A, TTF-1, EGFR, and ALK status determination in lung primary and metastatic mucin-producing adenocarcinomas [J]. Int J Surg Pathol, 2014, 22 (5): 401-407. DOI: 10.1177/1066896914527609.
- [15] GIULIO R, BRUNO M, ALBERTO C, et al. Primary mucinous (so-called colloid) carcinomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to CDX-2 homeobox gene and MUC2 expression [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28 (4): 442-452. DOI: 10.1097/00000478-200404000-00003.
- [16] PARK S, KIM B, KIM J, et al. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma [J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131 (10): 1561-1567. DOI: 10.5858/2007-131-1561-POIMHD.
- [17] LUISELLA R, SIMONA V, FEDERICA D N, et al. Retrospective multicenter study investigating the role of targeted next-generation sequencing of selected cancer genes in mucinous adenocarcinoma of the lung [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (4): 504-515. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.01.004.
- [18] HENSING T, CHAWLA A, BATRA R, et al. A personalized treatment for lung cancer: molecular pathways, targeted therapies, and genomic characterization [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 799: 85-117. DOI: 10.1007/978-1-4614-8778-4_5.
- [19] SHIMIZU K, OKITA R, SAISHO S, et al. Clinicopathological and immunohistochemical features of lung invasive mucinous adenocarcinoma based on computed tomography findings [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 153-163. DOI: 10.2147/OTT.S121059.
- [20] WANG T, YANG Y, LIU X, et al. Primary invasive mucinous adenocarcinoma of the lung: prognostic value of CT imaging features combined with clinical factors [J]. Korean J Radiol, 2020, 22 (4): 652-662. DOI: 10.3348/kjr.2020.0454.
- [21] HO Y L, MIN J C, KYUNG S L, et al. Prognosis in resected invasive mucinous adenocarcinomas of the lung: related factors and comparison with resected nonmucinous adenocarcinomas [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (7): 1064-1073. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.03.011.
- [22] SCHILSKY J B, NI A, AHN L, et al. Prognostic impact of TTF-1 expression in patients with stage IV lung adenocarcinomas [J]. Lung Cancer, 2017, 108: 205-211. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.03.015.
- [23] 姜明明, 买智涛, 万善志, 等. 表皮生长因子、甲状腺转录因子-1及转化生长因子- β 1 基因多态性在非小细胞肺癌组织中表达及意义 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46 (2): 196-198. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2018.02.24.
- [24] 魏清柱, 刘江欢, 张志雄, 等. TTF-1、CK7、CK5/6、P63 和 CK20 在黏液性肺癌中的表达及意义 [J]. 疑难病杂志, 2010, 9 (11): 822-824. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2010.11.007.
- WEI Q Z, LIU J H, ZHANG Z X, et al. Expression and significance of TTF-1, CK7, CK5/6, P63 and CK20 in mucin producing lung cancer [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2010, 9 (11): 822-824. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2010.11.007.
- [25] KUEI-PIN C, YEN-TSUNG H, YIH-LEONG C, et al. Clinical significance of thyroid transcription factor-1 in advanced lung adenocarcinoma under epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment [J]. Chest, 2012, 141 (2): 420-428. DOI: 10.1378/chest.10-3149.
- [26] DAQUAN M, MINGLI Y, XIAOJUAN L, et al. Prognostic value of K-RAS mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. Lung Cancer, 2013, 81 (1): 1-10. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.03.019.
- [27] PETRA M, NATASHA B L, MING-SOUND T, et al. KRAS mutations as prognostic and predictive markers in non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8 (5): 530-542. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318283d958.
- [28] MACERELLI M, CAMELLA C, FAIVRE L, et al. Does KRAS mutational status predict chemoresistance in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? [J]. Lung Cancer, 2014, 83 (3): 383-388. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.12.013.
- [29] YANG Q, DAN Z, JING M, et al. Prognostic analysis of primary mucin-producing adenocarcinoma of the lung: a comprehensive retrospective study [J]. Tumour Biol, 2016, 37 (1): 887-896. DOI: 10.1007/s13277-015-3869-1.

(收稿日期: 2021-09-20; 修回日期: 2021-11-06)

(本文编辑: 谢武英)