

肺浸润性黏液腺瘤的临床病理诊断和分子研究进展

尚子灏

山东第一医科大学附属省立医院病理科, 山东 济南

收稿日期: 2025年5月3日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月5日

摘要

肺浸润性黏液腺瘤(Invasive Mucinous Adenocarcinoma, IMA)是肺腺癌的一种独特亚型, 以肿瘤细胞产生大量黏液为主要特征, 其临床表现、病理学形态及分子特征与非黏液性腺癌存在显著差异。近年来, 随着分子遗传技术的进步, IMA的分子机制研究取得重要进展, 包括更加常见的KRAS突变、NRG1融合等驱动基因的发现。本综述详细介绍了IMA的临床与病理特征、免疫组化、分级及鉴别诊断, 并重点探讨了分子遗传学最新研究进展, 包括关键信号通路异常、潜在治疗靶点及预后相关标志物, 旨在为IMA的精准诊断和个体化治疗提供理论依据。

关键词

肺浸润性黏液腺瘤, 临床病理诊断, 分子病理, KRAS突变, NRG1融合

Clinicopathological Diagnosis and Molecular Research Advances in Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung

Zihao Shang

Department of Pathology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: May 3rd, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 5th, 2025

Abstract

Invasive mucinous adenocarcinoma (IMA) of the lung is a distinct subtype of pulmonary adenocarcinoma characterized by abundant intracytoplasmic mucin production, exhibiting significant

differences from non-mucinous adenocarcinomas in clinical presentation, histopathological features, and molecular profiles. Recent advances in molecular genetics have uncovered critical insights into IMA pathogenesis, including frequent KRAS mutations, NRG1 fusions, and other driver alterations. This review comprehensively summarizes the clinicopathological characteristics, immunohistochemical markers, histological grading, and differential diagnosis of IMA, focusing on emerging molecular research. Key topics include dysregulated signaling pathways, potential therapeutic targets, and prognostic biomarkers, providing a theoretical foundation for precise diagnosis and personalized treatment of IMA.

Keywords

Invasive Mucinous Adenocarcinoma, Clinicopathological Diagnosis, Molecular Pathology, KRAS Mutation, NRG1 Fusion

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺浸润性黏液腺癌(Invasive Mucinous Carcinoma, IMA)是一种罕见的肺腺癌亚型, 约占肺腺癌总数的3~10% [1]。世界卫生组织 2021 年更新了肺癌的分类, 将肺黏液腺癌分为原位黏液腺癌、微浸润性黏液腺癌、浸润性黏液腺癌(IMA)及混合浸润性黏液和非黏液性腺癌[2]。IMA 占肺黏液腺癌的大多数, 其余三种类型不轻易诊断。近年来, 病理诊断技术与分子生物学的快速发展为 IMA 带来了诸多创新性发现和重要进展。

2. 肺浸润性黏液腺癌的定义

随着基因检测技术的进步, 人们对肺癌的认知日益深化, IMA 的定义也日趋清晰。黏液性细支气管肺泡癌/支气管肺泡癌等名称已不再使用, IMA 是一种原发性肺腺癌, 肿瘤细胞呈高柱状和/或杯状细胞形态, 细胞浆内含有丰富的黏液, 某些病例也可存在细胞外黏液。IMA 中有一个小的亚型, 即混合浸润性黏液和非黏液性腺癌, 但不常诊断。人们对 IMA 的定义逐渐清晰, 有助于更好地进行病理诊断和鉴别诊断。

3. 肺浸润性黏液腺癌的发病机制

IMA 的发病机制较为复杂, 目前尚未得到充分阐明。相较于非黏液型肺腺癌, IMA 在免疫组化特征、基因变异谱系以及临床预后等方面均呈现出独特的生物学特性。在 IMA 中更常见的是 Kirsten 大鼠肉瘤病毒肿瘤基因同源物(Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog, KRAS)突变, 占有病例的 53.3% (从 43%到 76%不等) [3]-[7]。IMA 中最常见的 KRAS 突变类型是密码子 12, 如 G12D、G12V、G12C 在浸润性黏液腺癌中是比较常见的, 而其他突变较少观察到[8]。而表皮生长因子受体(EGFR)突变和 TP53 突变则相对罕见, 这使得它与其他更常见的腺癌不同。在没有 KRAS 突变的人群中, 致癌基因融合更常被发现, 最常报道的 NRG1 融合是 CD74-NRG1, 它最常发生在 IMA 患者身上[9]。在 19%的 IMA 患者中发现了 NKX2-1 突变, 导致蛋白产物 TTF1 的表达量减少[10]。浸润性肺黏液腺癌的发生发展涉及多种基因的参与和相互作用, 其确切发病机制仍有待科学实验去验证和明确。

4. 流行病学及临床表现

与浸润性非黏液腺癌相比, IMA 在肺腺癌中较少见, 占原发性肺腺癌的 3~10%。好发于中老年人, 发病率具有轻微的女性优势, 占比大约 55%, 但可能存在地域差异。包括吸烟在内的流行病学特征与浸润性非黏液腺癌相似[11]。部分患者仅有健康查体时发现, 可无任何症状, 有症状者多表现为干咳或咳黏痰等呼吸道症状, 也可见咯血、胸痛或者胸闷等症状, 少部分患者可咳大量泡沫样白痰[12]。综上, IMA 患者缺乏流行病学明显特征及临床特殊表现, 极易与其他疾病混淆, 在临床工作中见中老年患者有长期干咳或者咳大量泡沫样白痰等症状, 抗感染治疗经久不愈时, 应警惕 IMA 的发生, 必要时可进行肺穿刺活检明确诊断。

5. 影像学表现

在临床实践中, 胸部 CT 扫描已成为评估肺部疾病的首选影像学诊断手段, 其高分辨率成像技术对早期病灶具有显著的检测优势。在影像学上, IMA 主要分为两种类型, 即结节肿块型和肺炎型, 结节肿块型比肺炎型更加常见, 但肺炎型的预后通常更差[12]。有部分研究者认为结节肿块型可进展为肺炎型[12][13], 但均缺乏有力证据。IMA 具有一般肺腺癌的 CT 表现, 结节肿块型在 CT 上表现为单发或多发磨玻璃结节影, 周围型多见, 病灶边缘可见毛刺征、分叶征及胸膜牵拉征象, 肺炎型则表现为多肺叶或双肺弥漫的模糊影, 可见支气管充气征。冯义辉等[14]的研究表示, 两种类型的 IMA 在恶性程度上无显著差异, 其发现的反晕征有望成为重要的影像学特征, 此外, 联合实性成分占比高、胸膜凹陷征及空泡征等, 可对 IMA 的影像学诊断起到一定的辅助作用。

6. 血清学表现

目前肺癌诊断的金标准仍然是病理学检查, 但其早期确诊率并不高, 因此, 肺癌相关的血清学标志物检查在肺癌早期筛查中有一定的作用。肺癌血清标志物检测因简便易行、无创且费用低廉而受到重视, 肺癌患者血清中的癌胚抗原(CEA)水平显著升高, 其中, 以肺腺癌最为显著, 在 IMA 患者中, CEA 是常见的升高的肿瘤标志物, 血清 CEA 持续升高, 提示预后不良[15]。有研究表明, CEA 与低剂量 CT 联合检查可以显著提高肺癌筛查的准确性[15], 但 CEA 表达谱非常广泛, 不仅仅是在肺腺癌中表达, 在乳腺癌、子宫内膜癌、结直肠癌中也会升高, 所以其对肺腺癌的临床诊断价值有限, 当血清 CEA 水平升高时应注意与发生在其他部位的癌鉴别。

7. IMA 的病理特征

7.1. 大体及镜下特点

IMA 大体观通常表现为界限不清的病变, 通常见于外周肺, 常常多灶多叶受累, 质软, 胶状、半透明, 黄白色, 局部可见囊性变, 缺少促结缔组织增生的纤维化区, 一般没有碳末沉积和胸膜牵拉皱褶。

低倍镜下, 肺泡轮廓大致保留, 肿瘤细胞沿肺泡壁排列, 即贴壁生长为主, 肿瘤细胞取代部分或全部原有肺泡上皮, 肺泡间隔无增宽。高倍镜下, 肿瘤细胞呈杯状细胞或高柱状黏液细胞形态, 胞质内含有丰富的黏液蛋白, 无论有无细胞外黏液, 细胞核小, 位于基底部, 细胞整体上缺乏明显异型性。

虽然 IMA 常显示贴壁为主的生长方式, 但广泛取材就会发现具有浸润灶和促结缔组织生成的间质, 包括腺泡状、乳头状、微乳头状、实性或筛状生长模式。腺泡状生长模式肿瘤排列呈腺管样, 结构稍加复杂, 细胞形态大致同贴壁型, 核稍深染, 排列密集; 乳头状生长模式肿瘤排列呈具有纤维血管轴心的乳头, 细胞与腺泡状生长模式一致; 微乳头状生长模式为一个一个小的细胞簇, 游离在肺泡腔内, 极易在肺泡腔内播散, 造成种植; 实性生长模式为呈片状分布的黏液细胞, 细胞内黏液变少; 筛状生长模式呈

大小不均一的囊腔，腔内壁可见黏液细胞，微乳头、实性及筛状生长模式中细胞异型性可明显增大，部分可见核仁。

7.2. 免疫组化特点

与浸润性非黏液腺癌相比，TTF-1、NapsinA 在 IMA 中的阳性率稍低，分别为 40%、33%，在 IMA 中更常见的是 CK7、CK20、CDX2 的表达，此外新近文献报道了 HNF4 α 、GATA6 在 IMA 中的表达，但二者均缺乏特异性。TTF-1，全称为甲状腺转录因子 1，是一种分子量为 40kd 的核蛋白，属于转录基因家族的成员。约 75% 的非小细胞肺癌和 90% 以上的原发性小细胞肺癌会呈现 TTF-1 的阳性表达。在非小细胞肺癌中，TTF-1 表达的水平 and 强度常常和病人的预后呈负相关关系，因此 TTF-1 的阳性表达可以作为一个独立的预后评价指标[16]。NapsinA 指新天冬氨酸蛋白酶 A，是一种天冬氨酸蛋白酶，主要在 2 型肺泡上皮胞浆中表达[17]。在肺腺癌中，大约有 70% 至 90% 的病例会表达 NapsinA，且其表达强度通常与癌细胞的分化程度正相关[16]。CK7 是一种细胞角蛋白，主要表达于上皮组织和一些上皮来源的肿瘤中。它是一种常用的免疫组化标记物，在病理诊断中具有重要价值。Xu 等[18]的研究表示，CK7 在肺腺癌中的表达几乎达到 100%。Jin 等[19]的研究中，在肺黏液腺癌中，CK7 有极高的敏感性，但特异性仅为 80.31%。CK20 即细胞角蛋白 20，是一种重要的肿瘤标志物。CK20 可在约一半的肺浸润性黏液腺癌中表达。CDX2 是一种肠特异性的核转录因子，属于尾型同源盒基因(Caudal Type Homeobox Gene)家族的一员。CDX2 是一个重要的免疫组化标志物，可用于区别原发性结直肠癌和其他类型的腺癌。在 Rossi 等[20]的研究中，部分 IMA 病例也可表达 CDX2，这使得肺原发的浸润性黏液腺癌与结直肠癌转移至肺的癌鉴别有一定的困难。所以，浸润性黏液腺癌诊断的一个大的前提是，需要结合临床及影像学的表现，排除其他原发部位的转移癌，才能确定为肺原发的 IMA。

7.3. 分级

目前，IMA 尚未有明确的统一的分级系统用于临床。英国团队于 2020 年提出了 IMA 分级系统，该系统包括了 5 个参数，分别是组织分化、核异型性、有丝分裂/2 mm²、坏死和淋巴血管浸润，得分范围从 2 到 9 分，当总分为 2~5 分时，被认为是低级别 IMA；当总分为 6~9 分时，被认为是高级别 IMA [21]。Gow 等[6]于 2021 年提出了一种新的基于当前胰腺上皮内瘤变(Pancreatic Intraepithelial Neoplasia, PanIN)分类系统的双层 IMA 分级系统，低级别 IMA 被定义为具有与低级别 PanIN 相似的病理变化的肿瘤细胞，包括 PanIN1 样细胞(高柱状黏液上皮细胞，细胞核位于基底、核仁不明显和罕见的有丝分裂)和/或 PanIN2 样细胞(混合扁平 and 乳头状黏液上皮细胞，具有轻微的核异型和偶见的有丝分裂)。高级别 IMA 被定义为表现出与高级别 PanIN (PanIN3)相似的细胞学和结构变化的肿瘤细胞，具有明显的核仁、黏液产生减少、存在有丝分裂和/或坏死，以及排列成微乳头状模式，具有筛状、实性或肉瘤样模式的肿瘤细胞也被分类为高级别 IMA [6]。在 Gow 等[6]的研究中，新的双层 IMA 分级系统给出的结果与英国小组提出的五参数评分系统的结果几乎相同，同时，对于 I-IIIa 期的 IMA 患者，新的两层分级系统可能有助于预测无进展生存期(Progression Free Survival, PFS)。

英国团队的五参数分级系统包括了多参数评估，覆盖肿瘤生物学行为的多个维度(如增殖活性、侵袭性)；量化评分可能减少主观偏差，适合标准化病理报告；但需评估 5 项参数，工作量大，可能增加病理医师负担。双层分级系统直接类比 PanIN 系统，病理医师更熟悉，易于快速判断；强调细胞学变化(如核仁、黏液)，可能更直观反映恶性程度；但此方法依赖病理医师对 PanIN 样特征的判断，可能引入观察者差异；未量化有丝分裂或坏死程度，可能遗漏部分高危病例。所以五参数系统可能更适合多中心研究，因其标准化程度高。双层系统更高效，尤其对早期患者预后分层有优势，但需加强病理医师培训以减少

主观差异。未来可探索结合两者优势的混合模型。

7.4. 分子病理特点

IMA 中常见的基因突变类型是 KRAS 突变, 突变率为 53.3% (从 43%到 76%不等) [3]-[7]。KRAS 基因(Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog)属于 RAS 基因家族, 位于 12 号染色体上。它编码的 KRAS 蛋白是一种小 GTP 酶, 参与细胞内的信号传递过程。KRAS 蛋白在正常情况下与 GDP 结合呈关闭状态, 当受到鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)的调控时, 会与 GTP 结合而激活, 进而激活下游的信号通路, 如 PI3K-AKT-mTOR 和 RAS-RAF-MEK-ERK 等, 这些通路对细胞的增殖、分化等生理过程起着关键调节作用[22]。

KRAS 突变主要发生在第 12 位密码子, 其中 G12D 突变最为常见[22]。研究显示, KRAS 突变与较差的预后相关[23]。这可能是因为 KRAS 突变后, 蛋白持续处于激活状态, 持续激活下游信号通路, 从而刺激细胞异常增殖, 最终促成肿瘤的发生和发展。

NRG1 (Neuregulin 1)融合在 IMA 中较为常见, 尤其是在 KRAS 野生型的患者中。在 Zhang 等[24]的研究中, NRG1 融合在 IMA 中的发生率高达 31.37% (16/51), 这表明 NRG1 融合是 IMA 的一个重要分子特征。NRG1 融合是一种罕见但具有临床可操作性的致癌驱动因素, 涉及 EGFR 家族受体(如 HER2 和 HER3)的异常激活[24]。这些融合导致 HER2-HER3 异二聚体的形成, 进而激活下游信号通路, 促进细胞增殖[24]。

在肺浸润性黏液腺癌中, NKX2-1 (甲状腺转录因子 1, TTF-1)突变的研究仍处于初步阶段, 但其作为预后标志物和治疗靶点的潜力已受到关注。NKX2-1 是肺腺癌中重要的转录因子, 其表达与肺腺癌的分化和预后密切相关。在肺浸润性黏液腺癌中, NKX2-1 的表达和突变可能影响肿瘤的生物行为[25], NKX2-1 的突变或表达缺失可能提示一种更具侵袭性的肿瘤表型。

8. IMA 的诊断和鉴别诊断

8.1. IMA 的诊断

IMA 的诊断涉及多学科的综合评估, 必要的诊断标准有以下几点: ① 肿瘤由杯状和/或高柱状细胞组成, 细胞核位于基底部, 细胞内含有丰富的黏液[26]; ② 结合临床病史、影像学表现等排除其他部位的转移性黏液腺癌; ③ 不符合原位黏液腺癌或微浸润性黏液腺癌的诊断标准。比较理想的诊断标准是组织化学染色证实胞质内黏液存在(如 PAS)。

8.2. IMA 的鉴别诊断

IMA 需要与发生在肺的浸润性非黏液腺癌鉴别。IMA 由杯状和/或柱状细胞组成, 细胞核位于基底部, 细胞内含有丰富的黏液[26], 主要生长模式包括贴壁型、腺泡型、乳头型及微乳头型, 很少呈实性型[27]。非黏液腺癌组织学模式多样, 包括腺泡型、乳头型、微乳头型、贴壁型和实性型, 通常缺乏细胞内黏液, 以腺体形成和实性生长为主。非黏液腺癌 TTF-1 通常阳性, 更常见的是 EGFR 突变。

细支气管腺瘤/纤毛黏液结节性乳头状肿瘤(Bronchiolar Adenoma/Ciliated Muconodular Papillary Tumour, BA/CMPT)是由含有连续基底细胞层的双层细支气管型上皮组成的一种良性外周性肺肿瘤[28]。根据其镜下的组织学表现和免疫组化, BA 可分为近端型和远端型, 近端型 BA 的上皮细胞主要由黏液细胞和纤毛柱状细胞构成, 下方为连续的基底层细胞, 与高分化 IMA 有一定的相似性[29], 此时, 可以通过寻找纤毛细胞或连续的基底细胞进行鉴别, 有时基底细胞不明显, 免疫组化 P40、CK5/6 可以显示连续的基底细胞层[30]; 远端型 BA 的上皮细胞主要由 II 型肺泡上皮细胞和 Clara 细胞构成, 远端型上皮细胞 TTF-1 弥漫强阳[31]。BA/CMPT 与 IMA 在冰冻诊断时的鉴别有一定的挑战性, 必要时可加染免疫组化显示连续的基底层细胞或等待石蜡切片进一步诊断。

胃肠道多发黏液腺癌，肺原发的黏液腺癌少见，而胃肠道晚期的癌容易转移至肺，所以肺原发的浸润性黏液腺癌需要与发生于其他部位的转移癌鉴别。胃肠道黏液腺癌常见于结肠近端，与错配修复(MMR)缺陷相关，以细胞外黏液池为主要特征，黏液成分超过肿瘤的 50% [32]。胃肠道黏液腺癌中 MUC2 是阳性的。病史与影像学检查常常能够提示肿瘤的原发部位，对二者的鉴别具有重要意义。

9. IMA 的治疗

肺浸润性黏液腺癌是一种罕见但具有侵袭性的肺腺癌亚型，尚无标准化的治疗方案，其治疗通常结合手术、化疗、免疫和靶向治疗等多种手段。肺浸润性黏液腺癌的主要治疗手段是手术切除，尤其是对于早期和局部进展期的患者。手术目标是实现完全切除(R0 切除)，并尽可能保留肺功能[33]。对于手术后或无法手术的晚期转移患者，化疗的作用显得尤为重要，Kim 等[34]的研究表示，传统化疗对于晚期 IMA 患者的总生存期(OS)并无显著改善(中位 OS 为 32 个月， $P = 0.396$)，表明传统化疗对晚期 IMA 的疗效可能有限。尽管肺浸润性黏液腺癌中较为常见的是 KRAS 中的 G12D 突变，但目前尚缺乏针对该亚型的特异性靶向治疗药物，所以，靶向治疗在浸润性黏液腺癌的治疗中作用有限。免疫治疗在肺腺癌中取得了显著进展，但对于肺浸润性黏液腺癌的效果仍在探索中。研究表明，IMA 的免疫微环境可能与其他亚型不同，其对免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)的反应可能有限[33]。Miyazawa 等[35]的研究显示，在 90 例非小细胞肺癌患者的肿瘤组织中，PD-L1 阳性率仅为 8.9%，且所有检测的 IMA 样本均未观察到 PD-L1 阳性表达。但也有研究[36]表明，对于进展期和复发的 IMA 患者，在传统化疗方案中加入免疫治疗可显著延长患者的总生存期。

10. IMA 的预后

肺浸润性黏液腺癌是一种具有独特生物学行为的肺腺癌亚型，其预后受到多种临床病理特征和基因突变的影响。在 Shen 等[37]的研究中，临床 TNM 分期、肿瘤大小、组织分化程度、是否侵犯脏层胸膜和肿瘤是否存在气腔播散(STAS)是影响 IMA 患者术后生存的重要因素。KRAS 突变与预后不良相关[23]，而 EGFR 突变在 IMA 中较少见。在 Yoshizawa [38]对 514 例 I 期病变患者进行的回顾性研究中，IMA 以及混合浸润性黏液和非黏液性腺癌的 5 年无病生存率为 76%，被归类为高危预后组。IMA 的预后通常比非黏液性腺癌更差，复发风险更高[37]。目前关于 IMA 患者预后的研究结论尚未统一，现有证据提示 IMA 可能与较差的临床预后相关。然而，由于现有研究的样本量普遍较小，要明确 IMA 的确切预后特征仍需开展更大规模的队列研究进行验证。

11. 小结与展望

综上所述，IMA 是一种罕见的肺腺癌亚型，具有独特的病理特征和分子背景，其发病机制尚未完全明确。IMA 好发于中老年人，发病率具有轻微的女性优势。影像学上主要分为结节肿块型和肺炎型，可见一般肺腺癌的影像学特征，如分叶征、毛刺征、胸膜牵拉、支气管充气征等征象。CEA 是 IMA 中常见的升高的肿瘤标志物，血清 CEA 持续升高，提示预后不良，但特异性不高，对 IMA 的诊断仅仅具有提示作用。病理诊断仍然是确诊 IMA 的“金标准”。IMA 的免疫表型与非黏液型肺腺癌不同，TTF1 表达较少，更多见的是 CK7、CK20 的表达。目前 IMA 暂无标准治疗方案，患者首选手术治疗，放化疗及靶向治疗对 IMA 患者作用有限。尽管对 IMA 的认识不断加深，但其治疗和预后仍面临诸多挑战。未来需要更多高质量的研究，以期对 IMA 有更加深入的认识和更有效的治疗策略。

参考文献

- [1] Zhang, J., Chen, C., Zheng, H., *et al.* (2009) Clinicopathologic Analysis of 57 Cases of Primary Pulmonary Mucinous

- Adenocarcinoma. *Chinese Journal of Oncology*, **31**, 66-68.
- [2] Nicholson, A.G., Tsao, M.S., Beasley, M.B., Borczuk, A.C., Brambilla, E., Cooper, W.A., *et al.* (2022) The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 362-387. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>
 - [3] Nakaoku, T., Tsuta, K., Ichikawa, H., Shiraishi, K., Sakamoto, H., Enari, M., *et al.* (2014) Druggable Oncogene Fusions in Invasive Mucinous Lung Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 3087-3093. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0107>
 - [4] Shim, H.S., Kenudson, M., Zheng, Z., Liebers, M., Cha, Y.J., Hoang Ho, Q., *et al.* (2015) Unique Genetic and Survival Characteristics of Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 1156-1162. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000579>
 - [5] Chang, J.C., Offin, M., Falcon, C., Brown, D., Houck-Loomis, B.R., Meng, F., *et al.* (2021) Comprehensive Molecular and Clinicopathologic Analysis of 200 Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinomas Identifies Distinct Characteristics of Molecular Subtypes. *Clinical Cancer Research*, **27**, 4066-4076. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-0423>
 - [6] Gow, C., Hsieh, M., Liu, Y., Lee, Y. and Shih, J. (2021) Clinicopathological Features and Survival Outcomes of Primary Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinoma. *Cancers*, **13**, Article 4103. <https://doi.org/10.3390/cancers13164103>
 - [7] Ueda, D., Ito, M., Tsutani, Y., Giménez-Capitán, A., Román-Lladó, R., Pérez-Rosado, A., *et al.* (2021) Comprehensive Analysis of the Clinicopathological Features, Targetable Profile, and Prognosis of Mucinous Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 3709-3718. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03609-3>
 - [8] Huang, L., Guo, Z., Wang, F. and Fu, L. (2021) KRAS Mutation: From Undruggable to Druggable in Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 386. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00780-4>
 - [9] Laskin, J., Liu, S.V., Tolba, K., Heining, C., Schlenk, R.F., Cheema, P., *et al.* (2020) NRG1 Fusion-Driven Tumors: Biology, Detection, and the Therapeutic Role of Afatinib and Other ErbB-Targeting Agents. *Annals of Oncology*, **31**, 1693-1703. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2335>
 - [10] Kim, M., Hwang, J., Kim, K.A., Hwang, S., Lee, H., Jung, J.Y., *et al.* (2022) Genomic Characteristics of Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung with Multiple Pulmonary Sites of Involvement. *Modern Pathology*, **35**, 202-209. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00872-0>
 - [11] 陈武, 宋彪, 王彬, 等. 原发性肺黏液腺癌的 CT 影像诊断[J]. 中华全科医学, 2023, 21(7): 1197-1201.
 - [12] Nie, K., Nie, W., Zhang, Y. and Yu, H. (2019) Comparing Clinicopathological Features and Prognosis of Primary Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinoma Based on Computed Tomography Findings. *Cancer Imaging*, **19**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0236-2>
 - [13] 刘连荣, 邢志珩, 张雪君. 原发性肺黏液腺癌的影像学表现及病理基础[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(9): 1788-1791.
 - [14] 冯义辉, 朱晓雷, 方韶韩, 等. 原发性肺黏液腺癌肿块型与肺炎型的诊断及恶性程度对比分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2025, 32(3): 360-365.
 - [15] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 中国人群肺癌血清标志物临床应用及参考区间建立规范化流程专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(22): 1135-1140.
 - [16] 李东坡, 李斌, 付文华, 等. TTF-1 和 NapsinA 在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理特征及预后关系[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(3): 341-345, 432.
 - [17] Bulutay, P., Akyurek, N. and Memis, L. (2020) Clinicopathological and Prognostic Significance of the EML4-ALK Translocation and IGFR1, TTF1, Napsin a Expression in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Turkish Journal of Pathology*, **37**, 7-17. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2020.01503>
 - [18] Xu, X., Yang, G., Yang, J. and Li, J. (2014) Analysis of Clinical Characteristics and Differential Diagnosis of the Lung Biopsy Specimens in 99 Adenocarcinoma Cases and 111 Squamous Cell Carcinoma Cases: Utility of an Immunohistochemical Panel Containing CK5/6, CK34βE12, p63, CK7 and TTF-1. *Pathology-Research and Practice*, **210**, 680-685. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.06.021>
 - [19] Jin, L., Liu, Y., Wang, X. and Qi, X. (2018) Immunohistochemical Analysis and Comparison of Napsin A, TTF1, SPA and CK7 Expression in Primary Lung Adenocarcinoma. *Biotechnic & Histochemistry*, **93**, 364-372. <https://doi.org/10.1080/10520295.2018.1444790>
 - [20] Rossi, G., Murer, B., Cavazza, A., Losi, L., Natali, P., Marchioni, A., *et al.* (2004) 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. *The American Journal of Surgical Pathology*, **28**, 442-452. <https://doi.org/10.1097/00000478-200404000-00003>

- [21] Chang, W., Zhang, Y.Z., Lim, E. and Nicholson, A.G. (2020) Prognostic Impact of Histopathologic Features in Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinomas. *American Journal of Clinical Pathology*, **154**, 88-102. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa026>
- [22] Ma, Q., Zhang, W., Wu, K. and Shi, L. (2025) The Roles of KRAS in Cancer Metabolism, Tumor Microenvironment and Clinical Therapy. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02218-1>
- [23] Ma, S., Li, K., Wang, R., Qian, J., Fan, Y., Qin, X., *et al.* (2024) The Prognosis and Adjuvant Chemotherapy in KRAS Mutation Patients with Stage I Lung Adenocarcinoma. *Clinical Surgical Oncology*, **3**, Article 100069. <https://doi.org/10.1016/j.cson.2024.100069>
- [24] Zhang, C., Mei, W. and Zeng, C. (2022) Oncogenic Neuregulin 1 Gene (NRG1) Fusions in Cancer: A Potential New Therapeutic Opportunities. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1877**, Article 188707. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188707>
- [25] Vescio, M., Bulloni, M., Pelosi, G. and Pattini, L. (2024) Lack of Imbalance between the Master Regulators *TTF1/NKX2-1* and *ANP63/p40* Implies Adverse Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 2467. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52776-z>
- [26] Buettner, R. (2022) Invasive Mucinous Adenocarcinoma: Genetic Insights into a Lung Cancer Entity with Distinct Clinical Behavior and Genomic Features. *Modern Pathology*, **35**, 138-139. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00945-0>
- [27] Francis Thottian, A., Rajeev, L., Amirtham, U., Lokanatha, D., Jacob, L., Suresh Babu, M., *et al.* (2020) Primary Mucinous Carcinomas of the Lung: Clinical Characteristics and Treatment Outcomes. *Lung India*, **37**, 491-494. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_52_20
- [28] 王越, 孙育红, 赵成龙, 等. 细支气管腺瘤的 CT 表现[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(6): 559-564.
- [29] 朱皓皞, 任光玉, 温剑峰. 几种术中冰冻容易误诊的肺良性疾病[J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(7): 701-703, 707.
- [30] 董方, 商建峰, 方微, 等. 术中冷冻病理诊断常见陷阱病例分析及应对策略[J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(10): 973-976.
- [31] Chang, J.C., Montecalvo, J., Borsu, L., Lu, S., Larsen, B.T., Wallace, W.D., *et al.* (2018) Bronchiolar Adenoma: Expansion of the Concept of Ciliated Muconodular Papillary Tumors with Proposal for Revised Terminology Based on Morphologic, Immunophenotypic, and Genomic Analysis of 25 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*, **42**, 1010-1026. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001086>
- [32] Elomaa, H., Tarkkainen, V., Äijälä, V.K., Sirniö, P., Ahtiainen, M., Sirkiä, O., *et al.* (2025) Associations of Mucinous Differentiation and Mucin Expression with Immune Cell Infiltration and Prognosis in Colorectal Adenocarcinoma. *British Journal of Cancer*, **132**, 660-669. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-02960-3>
- [33] Qian, M., Lyu, R., Xiao, L., Shi, B., Liu, N., Yuan, Y., *et al.* (2024) Pulmonary Mucinous Adenocarcinoma: A Case Report and Literature Review. *Medicine*, **103**, e41161. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000041161>
- [34] Kim, S.H., Seong, H., Lee, J., Ahn, H.Y., Cho, J.S., I, H., *et al.* (2024) The Role of Local Ablative Therapy in Patients with Advanced Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 409. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05931-y>
- [35] Miyazawa, T., Marushima, H., Saji, H., Kojima, K., Hoshikawa, M., Takagi, M., *et al.* (2019) PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer Including Various Adenocarcinoma Subtypes. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **25**, 1-9. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.18-00163>
- [36] Jang, Y.J., Hyun, D., Choi, C., Lee, D.H., Kim, S., Yoon, S., *et al.* (2021) Optimizing Palliative Chemotherapy for Advanced Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 731. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08472-6>
- [37] Shen, F., Wu, X., Geng, J., Guo, W. and Duan, J. (2024) Prognostic Factors for Resected Invasive Mucinous Lung Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 1317. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13068-x>
- [38] Yoshizawa, A., Motoi, N., Riely, G.J., *et al.* (2011) Impact of Proposed IASLC/AT S/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma: Prognostic Subgroups and Implications for Further Revision of Staging Based on Analysis of 514 Stage I Cases. *Modern Pathology*, **24**, 653-664.