

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.043

· 临床研究 ·

原发性 23 例肺黏液表皮样癌临床病理分析

李玉玲¹, 李霞²

1. 无锡市儿童医院病理科, 江苏 无锡 214000; 2. 南京医科大学附属无锡市人民医院病理科, 江苏 无锡 214000

通信作者: 李霞, E-mail: llixia1107@126.com

摘要:目的 探讨肺黏液表皮样癌 (pulmonary mucoepidermoid carcinoma, PMEC) 的临床病理特征, 为临床诊断及治疗提供参考。方法 回顾性分析南京医科大学附属无锡市人民医院 2009 年 1 月至 2021 年 12 月经病理证实或免疫组织化学辅助下证实的 23 例 PMEC 患者的临床病理资料和随访资料, 对其临床病理特征、治疗及预后进行分析。结果 根据组织学分级, 将所有患者分为低级别组 ($n=15$) 和高级别组 ($n=8$)。癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 升高 ($P=0.002$)、有吸烟史 ($P=0.039$)、TNM 分期高 ($P=0.001$) 和淋巴结转移 ($P<0.01$) 的患者中高级别 PMEC 占比更高。单因素分析显示, PMEC 患者的总生存期在组织学分级 ($P=0.020$)、淋巴结转移 ($P=0.002$) 和 TNM 分期 ($P=0.040$) 方面比较, 差异均具有统计学意义。多因素分析显示淋巴结转移是 PMEC 患者总生存的独立预后因素 ($P<0.01$)。结论 PMEC 发病率低, 患者的预后与组织学分级、淋巴结转移及 TNM 分期有关, 且淋巴结转移是其预后的独立危险因素。

关键词: 肺黏液表皮样癌; 组织学分级; 预后

Clinicopathological analysis of 23 cases of primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma

Li Yuling¹, Li Xia²

1. Department of Pathology, Wuxi Children's Hospital, Wuxi 214000, China; 2. Department of Pathology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214000, China

Corresponding to: Li Xia, E-mail: llixia1107@126.com

Abstract: Objective To investigate the clinicopathologic features of pulmonary mucoepidermoid carcinoma (PMEC), and to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The clinicopathological data and follow-up data of 23 PMEC patients confirmed by pathology or immunohistochemistry in Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2009 to December 2021 were retrospectively analyzed, and the clinicopathological characteristics, treatment and prognosis were analyzed. **Results** According to histological grading, all patients were divided into the low grade group ($n=15$) and high grade group ($n=8$). Patients with elevated carcinoembryonic antigen (CEA) ($P=0.002$), smoking history ($P=0.039$), high TNM stage ($P=0.001$) and lymph node metastasis ($P<0.01$) had higher proportions of high-grade PMEC. Univariate analysis showed that the overall survival of PMEC patients was statistically significant in terms of histological grade ($P=0.020$), lymph node metastasis ($P=0.002$) and TNM stage ($P=0.040$). Multivariate analysis showed that lymph node metastasis was an independent prognostic factor for the overall survival of PMEC patients ($P<0.01$). **Conclusions** The incidence rate of PMEC is low. The prognosis of PMEC is related to histological grade, lymph node metastasis and TNM stage, and lymph node metastasis is an independent risk factor for its prognosis.

Key words: pulmonary mucoepidermoid carcinoma; histological grade; prognosis

肺黏液表皮样癌 (pulmonary mucoepidermoid carcinoma, PMEC) 类似于涎腺癌, 是一种罕见的组织学类型, 约占所有肺原发性恶性肿瘤的 0.1%~0.2%^[1-2], 通常被认为起源于衬在支气管树

内的小涎腺型支气管腺^[3]。主要由不同比例的黏液分泌细胞、表皮样细胞和中间型细胞构成, 根据其组织学特征分为 2 个亚型: 低级别和高级别。PMEC 主要以小系列报道或在病例报道中描述, 故

肿瘤组织学、临床行为和预后之间的关系是不确定的。本研究的目的是分析 PMEC 临床病理学特征，为患者的诊断及预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集南京医科大学附属无锡市人民医院 2009 年 1 月至 2021 年 12 月经病理证实或免疫组织化学辅助下证实的 23 例 PMEC 患者资料。患者年龄 9~85 岁，中位年龄 55 岁；肿瘤最大径 0.6~8.0 cm。5 例在术前进行纤维支气管活检，其中 2 例诊断为鳞状细胞癌，2 例诊断为 PMEC，1 例未见肿瘤组织。患者最常见的症状是咳嗽，其次是咳痰、咯血和胸痛等，其中 3 例无症状，体检时发现。患者 CT 检查多表现为肺门或近肺门处边缘清晰的类圆形结节或肿块，部分可呈分叶状；5 例肿瘤内部出现钙化灶；多伴有阻塞性肺炎和肺不张表现。所有患者均进行手术切除及淋巴结清扫，其中高级别 PMEC 患者中 4 例术后进行化疗，2 例进行放疗，2 例未进行后续治疗。本研究经无锡市人民医院科研伦理委员会审批通过。

1.2 方法

收集 PMEC 标本 23 例，经 4% 甲醛固定，梯度乙醇脱水，用石蜡包埋，制成 5 μm 连续切片，HE 染色，光学显微镜观察分析。所有标本由 2 名经验丰富的病理科医师审查并进行组织病理学分级。所有患者术前均无涎腺肿瘤史。分期根据第八版肺癌 TNM 分期系统确定^[4]。

1.3 随访

所有患者随访时间为 1~152 个月，中位随访时间 45 个月。随访通过医院电子病历或电话进行。随访内容主要包括患者生存情况和死亡原因。总生存期 (overall survival, OS) 是指患者从首次确诊到任何原因引起死亡的时间 (失访患者到最后 1 次随访时间；仍生存的患者到随访结束时间)。随访期间，6 例死亡。

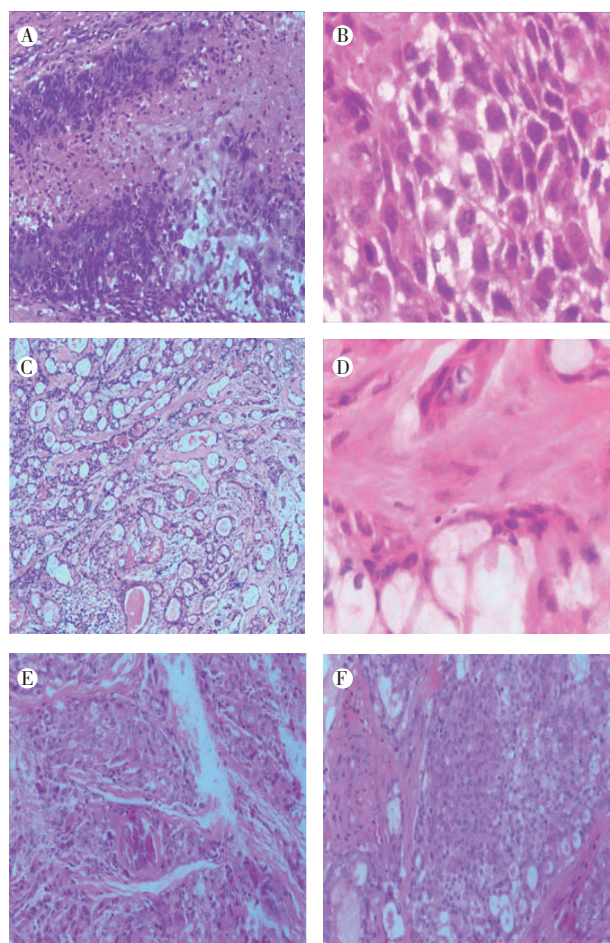
1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件分析数据。分类变量采用频数 (百分比) 表示。连续变量采用中位数 (范围) 表示。使用 χ^2 检验及 Fisher 精确检验分析 PMEC 组织学分级与临床病理参数的关系。使用 Kaplan-Meier 法作生存分析，生存比较采用 Log-rank 检验。采用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PMEC 的形态学特征

肿瘤大体呈囊实性或实性，界限尚清；镜下肿瘤细胞呈实性片状、腺管状及巢状生长，由黏液细胞、中间型细胞及表皮样细胞构成，表皮样细胞可见细胞间桥但无角化。根据组织学分级，将患者分为低级别组 ($n=15$) 和高级别组 ($n=8$)。低级别 PMEC，黏液细胞丰富占 $>50\%$ ，实性区由表皮样细胞及中间型细胞构成，无坏死。高级别 PMEC 以实性成分为主，黏液细胞较少，占 $<10\%$ ，可见坏死，核分裂相易见，核异型明显。肿瘤可发生钙化，间质可见纤维组织条索伴硬化 (图 1)。



注 A: 高级别 PMEC 伴坏死，细胞核异型明显，黏液成分 $<10\%$ (HE $\times 100$)；B: 高级别 PMEC，病理性核分裂相易见，可见细胞间桥但无角化 (HE $\times 400$)；C: 低级别 PMEC，由黏液细胞构成筛状结构及透明样基质，黏液成分 $>50\%$ (HE $\times 100$)；D: 低级别 PMEC (HE $\times 400$)；E: 肿瘤组织内可见钙化灶 (HE $\times 100$)；F: 肿瘤由实体巢和囊性成分构成，可见黏液细胞、中间型细胞和表皮样细胞 (HE $\times 100$)

图 1 PMEC 典型病理检查结果

Fig. 1 Typical pathological results of PMEC

2.2 PMEC 临床病理特征

所有患者中，女性 15 例，男性 8 例，性别比为 1.9:1；平均年龄 55 岁。肿瘤可以发生在肺组织的各个部位。血清 CEA 升高、有吸烟史、TNM 分期高和淋巴结转移的患者高级别 PMEC 比例更高（均 $P < 0.05$ ，表 1）。PMEC 组织学分级在年龄、性别、肿瘤最大径及肿瘤发生部位方面比较，差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。Log-rank 检验显示，组织学分级（ $\chi^2 = 9.823$ ， $P = 0.020$ ）、TNM 分期（ $\chi^2 = 8.492$ ， $P = 0.040$ ）与淋巴结转移（ $\chi^2 = 18.863$ ， $P < 0.01$ ）与患者 OS 相关（表 2，图 2）。Cox 比例风险模型显示，淋巴结转移是 PMEC 的独立预后因素（ $P < 0.01$ ）。

表 1 23 例原发性 PMEC 临床病理特征（例，%）

Table 1 Clinicopathological features of 23 cases of primary PMEC (case, %)

临床特征	总例数 (%)	低级别 (n=15)	高级别 (n=8)	χ^2 值	P 值
性别				3.964	0.060
男性	8 (34.8)	7 (87.5)	1 (12.5)		
女性	15 (65.2)	8 (53.3)	7 (46.7)		
年龄				0.164	0.689
<55 岁	10 (43.5)	7 (70.0)	3 (30.0)		
≥55 岁	13 (56.5)	8 (61.5)	5 (38.5)		
肿瘤最大径				4.038	0.058
>3.2 cm	10 (43.5)	5 (50.0)	5 (50.0)		
≤3.2 cm	13 (56.5)	10 (76.9)	3 (23.1)		
吸烟史				4.870	0.039
有	6 (26.1)	6 (100.0)	0 (0.0)		
无	17 (73.9)	9 (52.9)	8 (47.1)		
CEA				12.300	0.002
≤5 ng/mL	14 (60.9)	12 (85.7)	2 (14.3)		
>5 ng/mL	9 (39.1)	3 (33.3)	6 (66.7)		
TNM 分期				15.243	0.001
I~II 期	13 (56.5)	12 (92.3)	1 (7.7)		
III~IV 期	10 (43.5)	3 (30.0)	7 (70.0)		
淋巴结转移				21.025	<0.01
是	7 (30.4)	1 (14.3)	6 (85.7)		
否	16 (69.6)	14 (87.5)	2 (12.5)		
肿瘤部位				4.020	0.058
右主支气管	2 (8.7)	1 (50.0)	1 (50.0)		
左主支气管	3 (13.0)	1 (33.3)	2 (66.7)		
右上	5 (21.7)	4 (80.0)	1 (20.0)		
右中	2 (8.7)	2 (100.0)	0 (0.0)		
右下	4 (17.4)	1 (25.0)	3 (75.0)		
左上	4 (17.4)	3 (75.0)	1 (25.0)		
左下	3 (13.0)	3 (100.0)	0 (0.0)		

表 2 PMEC 总生存期的单因素及多因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of overall survival of PMEC

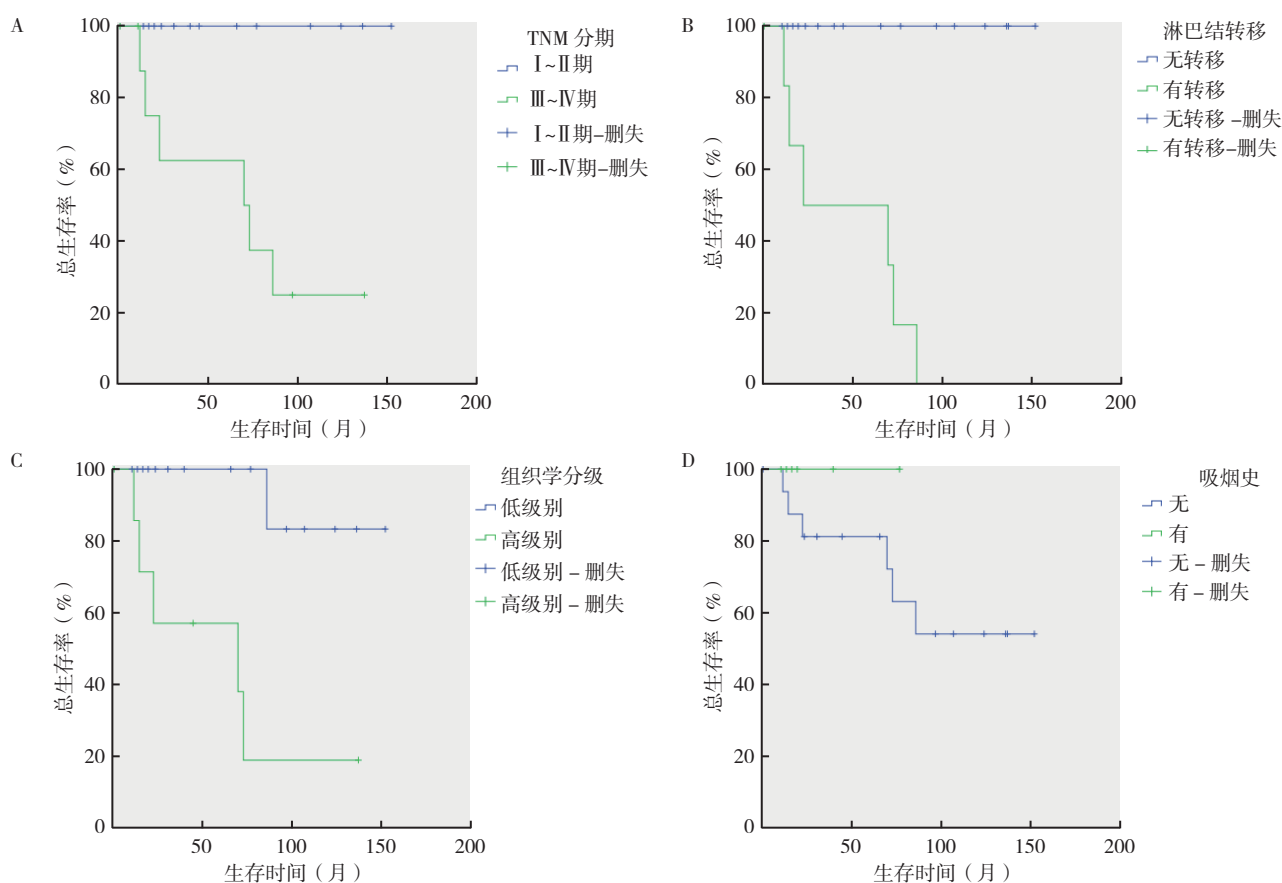
因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
组织学分级	0.068 (0.008-0.601)	0.020	2.122 (0.303-1.382)	0.432
淋巴结转移	0.002 (0.000-41.131)	0.002	0.002 (0.000-41.131)	<0.01
TNM 分期	0.010 (0.000-8.689)	0.040	1.512 (0.357-8.520)	0.219
年龄	0.983 (0.241-4.014)	0.983	2.274 (0.018-1.692)	0.132
吸烟	1.732 (0.456-6.832)	0.405	2.106 (0.733-8.816)	0.421
肿瘤大小	1.363 (0.461-4.071)	0.580	1.532 (1.708-2.896)	0.067

3 讨论

PMEC 是涎腺最常见的恶性肿瘤，通常位于腮腺，较少见于肺^[5]。PMEC 于 1952 年首次提出，被认为是一种起源于支气管腺的低度恶性肿瘤，仅占所有肺原发性恶性肿瘤的 0.1%~0.2%，根据其组织学特征、细胞的异型性、核分裂相、局部浸润和坏死分为低级别和高级别^[1-3]。

在 2009 年 1 月至 2021 年 12 月的 12 年期间，本院共有 22 356 例原发性肺癌患者接受手术切除。本研究分析其中 23 例（0.1%）被诊断为 PMEC 的病例。PMEC 可以发生在所有年龄段，4~78 岁不等，主要发生在 30 岁之前，青少年和儿童中的 PMEC 并不少见。本研究患者发病年龄 9~85 岁，平均年龄为 55 岁；男女比为 1:1.9，女性略多，这与张晓平等^[6]的报道略有差异。本组 6 例有吸烟史，显示吸烟史与 PMEC 组织学分级相关，与既往报道不一致^[7]。由于肿瘤生长缓慢，有些患者可能长时间无症状，尤其是老年患者，这在本研究的 3 例患者中得到证明，随着病情的发展，出现气道刺激或阻塞的症状（咳嗽、咳痰、咯血、喘息和呼吸困难等），临床表现与其他肺癌无异，不具有特异性^[8]。同时 PMEC 的 CT 影像表现与其他类型的良恶性支气管结节相似，也不具有特异性。因此术前对 PMEC 作出准确诊断是困难的，其诊断主要依赖于组织病理学。

低级别 PMEC 应与黏液腺癌及涎腺型多形性腺瘤鉴别。黏液腺癌通常表现为肺内孤立的外周肿块，肿瘤细胞呈柱状或杯状细胞形态，细胞核位于基底，有异型；肿瘤细胞贴壁状生长，肺泡腔充满黏蛋白。黏液癌中细胞角蛋白 7（keratin 7，CK7）和 CK20 阳性，而甲状腺转录因子-1（thyroid transcription factor-1，TTF-1）和 NapsinA



注 A : 不同 TNM 分期 PMEC 患者的总生存曲线比较 ($\chi^2=8.492$, $P=0.040$) ; B : 不同淋巴结转移情况的 PMEC 患者的总生存曲线比较 ($\chi^2=18.863$, $P<0.01$) ; C : 不同组织学分级 PMEC 患者的总生存曲线比较 ($\chi^2=9.823$, $P=0.020$) ; D : 不同吸烟史 PMEC 患者的总生存曲线比较 ($\chi^2=0.954$, $P=0.329$)

图 2 不同临床病理特征分组的 PMEC 患者的总生存曲线比较

Fig. 2 Comparison of overall survival curves of PMEC patients with different clinicopathological features

阴性, 并与体细胞鼠类肉瘤病毒癌基因 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene, *KRAS*) 或 *NKX* 同源框 -1 基因 (*NKX* homeobox-1 gene, *NKX2-1*) 突变相关。多形性腺瘤则表达肌上皮标志 [如 S100 和平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle actin, SMA) 等]^[9]。高级别 PMEC 通常难以与腺鳞癌区分。角化是腺鳞癌的一个特征, 在高级别 PMEC 中不存在。另一个区别是 PMEC 的表面上皮很少显示原位癌。但随着术前纤支镜活检技术的发展, 使肺活检标本的病理诊断带来挑战。如本实验中 2 例活检标本镜下难以辨别黏液细胞是肿瘤细胞还是残留的正常结构, 因此误诊为鳞状细胞癌, 手术标本诊断为 PMEC。同时可借助免疫组织化学染色以辅助诊断, 通常 TTF-1 和 NapsinA 在腺鳞癌中呈阳性, 而在高级别 PMEC 中呈阴性。

PMEC 的生物学行为被认为与组织学分化程度有关^[7]。低级别肿瘤具有良性生物学行为, 反

之亦然。接受手术的低级别肿瘤患者的预后优于接受手术的高级别肿瘤患者。本研究中, 低级别 PMEC 患者 OS 优于高级别 PMEC。有学者提出老年 PMEC 患者预后较差, 肺门淋巴结转移提示预后较差^[8]。一项包含 21 例 PMEC 的研究发现, 淋巴结转移是 PMEC 最重要的预后因素^[10]。本研究显示, 患者预后与年龄无关, 但淋巴结转移是其独立预后因素 ($P=0.002$)。Chin 等^[11] 提出更高的组织学等级更具侵袭性, 与本研究结果相符。本研究单因素分析显示, 组织学分级、TNM 分期及淋巴结转移与 OS 相关。然而, 多元回归分析显示, 淋巴结转移是唯一的独立预后因素 ($P<0.01$)。需要注意的是, 多元分析应以大样本为基础, 本研究受到小样本的限制, 因此需要进一步大样本研究的验证。

一般来说, PMEC 首选手术切除治疗^[12], PMEC 患者进行袖状肺叶切除术和淋巴结清扫以去

除完整的肿瘤。然而，部分 PMEC 患者在就诊时就表现出局部晚期或晚期疾病，这使得完全切除变得困难，特别是在高级别患者中。但目前化疗和放疗在 PMEC 中的作用仍然存在争议。有研究显示，一些铂类双药联合化疗可能对高级别恶性肿瘤患者的治疗有效^[13]；然而，由于样本量有限，化疗的确切效果和最有效的方案尚不清楚。晚期患者通常以与其他非小细胞肺癌相同的方式进行治疗。

本研究的局限性在于样本量较少。由于 PMEC 发病率低，目前已发表的数据基本基于小队列研究。总之，PMEC 具有发病率低、非特异性临床表现和影像学表现；较高的肿瘤组织学分级表明其更具攻击性的行为。接受 PMEC 完全切除术而没有任何淋巴结转移的患者具有极好的预后，即使是高级别肿瘤患者也是如此。病理分级、TNM 分期和淋巴结转移是 PMEC 重要的预后因素。仍需要前瞻性研究和更大的、多中心的系列研究作进一步探索。

参考文献：

- [1] Voggel S, Abele M, Seitz C, et al. Primary lung carcinoma in children and adolescents—clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)[J]. Lung Cancer, 2021, 160: 66–72.
- [2] Wang Y, Cai S, Xue Q, et al. Treatment outcomes of patients with tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma compared with those with adenoid cystic carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(10): 1888–1895.
- [3] Roden AC. Recent updates in salivary gland tumors of the

- lung[J]. Semin Diagn Pathol, 2021, 38(5): 98–108.
- [4] 王鑫, 支修益. 国际肺癌研究协会 (IASLC) 第八版肺癌 TNM 分期解读[J]. 中华胸部外科电子杂志, 2016, 3(2): 70–76.
- [5] Liao WC, Chih-Chao C, Ma H, et al. Salivary gland tumors: a clinicopathologic analysis from Taipei veterans general hospital[J]. Ann Plast Surg, 2020, 84(1_suppl): 26–33.
- [6] 张晓平, 胡培珠, 申淑景, 等. 87 例肺黏液表皮样癌患者的临床病理特征和预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(6): 452–455.
- [7] Yousem SA, Hochholzer L. Mucoepidermoid tumors of the lung[J]. Cancer, 1987, 60(6): 1346–1352.
- [8] 侯晶晶, 王慧娟, 张国伟, 等. 29 例肺粘液表皮样癌的临床分析[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(3): 7.
- [9] 许慧芹, 吴锦昌, 张兰胜, 等. 卡瑞利珠单抗在肺癌治疗中引起免疫性血小板减少一例[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(5): 451–453.
- [10] Xi JJ, Jiang W, Lu SH, et al. Primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: an analysis of 21 cases[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 232.
- [11] Chin CH, Huang CC, Lin MC, et al. Prognostic factors of tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma: 15 years experience[J]. Respirology, 2008, 13(2): 275–280.
- [12] Mimica X, McGill M, Hay A, et al. Distant metastasis of salivary gland cancer: incidence, management, and outcomes[J]. Cancer, 2020, 126(10): 2153–2162.
- [13] Jiang L, Li PF, Xiao ZZ, et al. Prognostic factors of primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: a clinical and pathological analysis of 34 cases[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 6792–6799.

(收稿日期：2022-02-21)

读者·作者·编者

《实用肿瘤杂志》采用在线投稿审稿系统

为提高稿件处理效率，缩短文稿刊出时滞，本刊已开通《实用肿瘤杂志》在线投稿审稿系统，网址为 <http://www.syzlzz.com>。该系统主要包含作者投稿、专家审稿和编辑处理三部分。作者可直接在网上投稿并查询稿件审理进度；审稿者可在线审稿，缩短评审周期并节约邮寄费用。

投稿作者可登录在线系统网站，点击网页左侧“作者登录”，进行用户注册，注册成功后可登录投稿系统进行投稿以及查询稿件审理进度，可多次投稿，无需再次注册。投稿时请准确填写作者 E-mail 地址和联系电话，以便编辑部及时与作者联系。

本刊编辑部