

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2023.01.005

17例原发性肺黏液表皮样癌的病理分析与文献复习

张兆璇^{1,2}, 张敏^{1,2}, 刘大伟^{1,2}, 王悦^{1,2}, 张娅^{1,2}

[1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)临床病理中心, 安徽合肥 230036;
2. 中国科学技术大学智慧病理学研究所, 安徽合肥 230036]

【摘要】目的 探讨原发性肺黏液表皮样癌的组织病理、临床特征及 CRTC1/3-MAML2 融合基因的情况。**方法** 回顾分析 2019—2021 年中国科学技术大学附属第一医院 17 例原发性肺黏液表皮样癌, 并对其临床信息、病理组织学形态、免疫组化及 CRTC1/3-MAML2 融合基因进行检测。**结果** 患者平均年龄为 51.3 ± 17.3 岁。男女人数比例相仿。瘤体大小为 3~97mm (平均值为 27.4 ± 22.6 mm)。左右肺发病比例相仿。低级别黏液表皮样癌 14 例 (82.4%), 高级别黏液表皮样癌 3 例 (17.6%)。免疫组化中, CK7 和 CK5/6 表达率均为 100%。MAML2 基因重排与患者的年龄、性别、瘤体直径、部位及病理分化程度均无显著相关性 ($P > 0.05$)。**结论** CRTC1/3-MAML2 融合基因重排在黏液表皮样癌中的发生率高, 因此 MAML2 基因重排可以成为原发性肺黏液表皮样癌的分子辅助诊断指标之一。

【关键词】 原发性肺黏液表皮样癌; 哺乳动物智者样-2 基因重排; 组织病理学

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242(2023)01-0050-08

Pathological Analysis and Literature Review of 17 Cases of Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma

ZHANG Zhaoxuan^{1,2}, ZHANG Min^{1,2}, LIU Dawei^{1,2}, WANG Yue^{1,2}, ZHANG Ya^{1,2}

[1. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of USTC(Anhui Provincial Hospital), Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230036, China; 2. Intelligent Pathology Institute, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui, Anhui 230036, China]

【Abstract】Objective To investigate the histopathological and clinical features of primary mucoepidermoid carcinoma of the lung and the situation of CRTC1/3-MAML2 fusion gene. **Methods** 17 cases of mucoepidermoid carcinoma of the primary lung in the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China from 2019 to 2021 were retrospectively analyzed. The clinical information, histopathological morphology, immunohistochemistry and CRTC1/3-MAML2 fusion gene were detected. **Results** The average age of the patients was 51.3 ± 17.3 years. The proportion of men and women is similar. The tumor size was 3mm to 97mm (mean 27.4 ± 22.6 mm). The incidence rate of left and right lungs is similar. 14 cases (82.4%) were low-grade mucoepidermoid carcinoma and 3 cases (17.6%) were high-grade mucoepidermoid carcinoma. The expression rates of CK7 and CK5/6 were 100% in immunohistochemistry. There was no significant correlation between MAML2 gene rearrangement and age, sex, tumor diameter, location and pathological differentiation of patients ($P > 0.05$). **Conclusion** The frequency of CRTC1/3-MAML2

收稿日期: 2022-12-19

作者简介: 张兆璇 (1992—), 女, 安徽省合肥市人, 从事临床病理诊断工作, 研究方向为肺与胸膜肿瘤及淋巴造血系统肿瘤的诊断与机制研究。

通讯作者: 张兆璇, E-mail: zzx_1992@126.com。

fusion gene rearrangement is high in MEC, so MAML2 gene rearrangement can be one of the molecular diagnostic indicators of PMEC.

【Key words】 Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma; Mammalian Mastermind-like 2 (MAML2) Gene Rearrangement; Histopathology

1 背景介绍

原发性肺黏液表皮样癌(Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma, PMEC)是肺部最常见的原发性涎腺肿瘤，约占儿童恶性肺肿瘤的7.0%~13.0%^[1]。成人PMEC的发病率远低于儿童，约占成人所有肺癌的0.1%~0.2%^[2]。除此之外，肺部还可以原发其他唾腺肿瘤，如腺样囊性癌和上皮-肌上皮癌等^[3]。PMEC具有类似肺黏液腺癌或腺鳞癌的组织学形态，有时在送检组织成分较少时可能会被误诊。目前，对于原发于唾腺的肿瘤的研究已经比较深入，发生在大唾液腺的黏液表皮样癌(Mucoepidermoid Carcinoma, MEC)的预后受一系列临床因素影响，包括年龄、分期及组织学类型等^[4-6]。近年来，对于MEC的分子发病机制方面的研究取得了重要的进展，包括染色体易位t(11;19)(q21;p13)和t(11;15)(q21;q26)。这些染色体易位产生环磷腺苷效应元件结合蛋白调节转录辅激活因子1/3-哺乳动物智者样-2(CREB regulated transcription coactivator 1/3-Mammalian mastermind-like 2, CRTC1/3-MAML2)融合基因^[7]。目前，国内外对于PMEC的各方面研究均较少，大多为个案报道或荟萃分析。

PMEC起源于气管支气管树内的小唾液腺，是主要的肺唾液腺型癌。与其他常见的肺癌相比，PMEC更经常发生于年轻患者^[8]。由于对PMEC的研究有限，关于CRTC1/3-MAML2融合突变与PMEC之间的关系研究很少。有研究表明，在50%~100%的PMEC病例和12.5%~43%的高级别PMEC病例中发现了CRTC1/3-MAML2融合基因^[9]。本文旨在探究PMEC与CRTC1/3-MAML2融合基因重排的发生情况，并进一步探究其临床病理特征。

2 材料与实验方法

2.1 一般资料

回顾分析2019年10月—2021年9月中国科学技术大学附属第一医院所有根治性肺切除标本和肺穿刺活检及纤维支气管镜活检标本，共计15 458例。排除了转移自其他部位的病例，共发现17例PMEC。这17例病理切片均由两名资深病理学专家依次独立进行镜下复片观察，并根据诊断结果判断其原诊断的正确

性，同时根据病理组织形态学将所有病例分为低级别肿瘤和高级别肿瘤。如存在与原诊断不符或两位专家的诊断不相符的情况，则需要经第三名病理学专家再次复片，疑难切片经全科室讨论，给予最终诊断。

2.2 材料及方法

2.2.1 免疫组织化学

所有组织离体后均立即切开，并浸泡于4%中性福尔马林溶液中固定12~24小时，取其有特征性的区域（每个组织块的体积不超过2.5cm×2.5cm×0.4cm），经过常规脱水、石蜡包埋后，制备4μm石蜡切片，并进行苏木素-伊红染色(H-E染色，HE-100P全自动滴染设备，武汉鑫冉生物技术有限公司，中国）。挑选具有代表性的肿瘤区域制备3μm石蜡切片，置于带电荷载玻片上，使用Ventana Benchmark XT全自动免疫组织化学仪(Roche Ventana公司，瑞士)进行免疫组织化学染色。选用抗体为CK7、CK5/6、P63、S100、CD117、NapsinA、TTF-1、Ki-67及黏液卡红-阿利新(Alcian)蓝特殊染色。

2.2.2 荧光原位分子杂交检测

按照制造商的说明书，使用市售的MAML2(11q21)基因断裂探针试剂(荧光原位杂交法)双色分离探针(MAML2双色探针，FastProbe)，对17例PMEC石蜡包埋块切片进行荧光原位分子杂交(FISH)检测。

2.3 观察指标

2.3.1 临床信息

收集并统计所有患者临床及病理相关资料，包括患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、病理分级等。根据所有患者的中位年龄分为不超过51岁组和超过51岁组。根据肿瘤大小及组织学分期[参考第8版美国AJCC(癌症联合委员会)癌症分期手册]划分标准，将肿瘤分为直径小于30mm组、大于或等于30mm但小于50mm组、大于或等于50mm组。

2.3.2 病理组织学分级

根据武装部队病理学研究所(Armed Forces Institute of Pathology, AFIP)病理评分系统的计分原

则，镜下组织形态具有：①囊性成分≤20%（2分）；②神经侵犯（2分）；③组织坏死（3分）；④核分裂象≥4/10HPF（3分）；⑤退性发育（4分）。合计总分后，0~4分为低级别，大于或等于5分为高级别。

2.3.3 免疫组织化学

对于所有标志物，使用阳性对照和阴性对照。其中，CK7、CK5/6 和 NapsinA 细胞质中见棕褐色颗粒的信号被判定为阳性，P63、S100、CD117、TTF-1 及 Ki-67 细胞核中见棕褐色颗粒的信号被判定为阳性。通过估计最高增殖区（热点区）的 Ki-67 免疫染色，确定 Ki-67 标记指数，并通过在高倍视野（HPF）（10 HPFs，每个 HPF100 个细胞）计数 1 000 个肿瘤细胞来测定具有核免疫染色的肿瘤细胞百分比。

2.3.4 荧光原位杂交检测

具有两种融合信号（一种橙色荧光染料和一种绿色荧光染料）的细胞被评为“正常”，发生 CRTC1/3-MAML2 融合基因重排的细胞具有一个融合信号及一对彼此相距一定距离的橙色信号和绿色信号〔见图 1 (f)〕。使用最大信号大小的 2 倍来估计两个分离信号之间的距离。每例病例随机计数 50 个肿瘤细胞，其中超过 7 个肿瘤细胞出现分离信号，被定义为阳性；没有肿瘤细胞出现分离信号，被定义为阴性；其余为不典型阳性。肿瘤周围正常支气管腺导管为阳性对照，正常肺组织为阴性对照。统计所有患者免疫组化、特殊染色及 MAML2 重排结果，分析 PMEC 与 MAML2 重排的相关性。

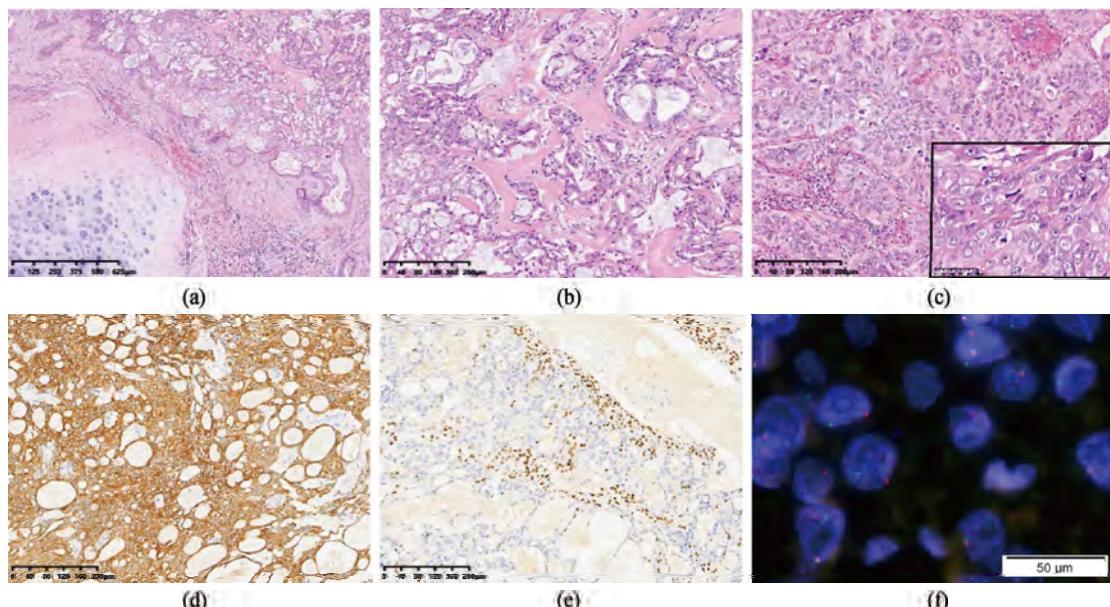


图 1 肺原发性黏液表皮样癌的组织学、免疫组化及 MAML2 重排 FISH 检测

Fig. 1 Histological, immunohistochemical and MAML2 rearrangement FISH detection of pulmonary mucoepidermoid carcinoma

- (a) 低级别 PMEC 累及支气管软骨 (HE, 100×)；(b) 低级别 PMEC 富含黏液，以管腔、筛样结构为主 (HE, 200×)；(c) 高级别 PMEC 几乎没有管腔及黏液成分，以实性片状结构为主，细胞异型性明显，可见病理性核分裂象 (HE, 200×，放大图 400×)；(d) PMEC 弥漫表达 CK7 (CK7, 200×)；(e) PMEC 部分区域表达 P63 (P63, 200×)；(f) FISH 检测中出现信号分离 (FISH, 400×)
- (a) Low-grade PMEC involved bronchial cartilage (HE, 100×); (b) Low-grade PMEC is rich in mucus, mainly composed of lumen and sieve like structure (HE, 200×); (c) High-grade PMEC has almost no lumen and mucus components, mainly solid lamellar structure, obvious cell atypia, and pathological mitotic figures can be seen (HE, 200×; Enlarged figure 400×); (d) CK7 expressed diffusely (CK7, 200×); (e) P63 partial regional expression (P63, 200×); (f) Signal separation occurs during FISH detection (FISH, 400×)

2.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行数据处理，以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料，组间用 Fisher 进行精确检验，计数资料用百分比表示，3 组之间的比较采用单因素方差分析检验， $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 实验结果

3.1 临床病理学特征

所有患者的平均年龄为 51.3 ± 17.3 岁（13~74 岁，中位数为 51 岁）；男性 9 例（52.9%），女性 8 例（47.1%）。瘤体直径为 3~97mm（平均值为

$27.4 \pm 22.6\text{mm}$), 其中 10 例小于 30mm(10/16, 62.5%), 大于或等于 30mm 但小于 50mm 者 5 例 (5/16, 约 31.3%), 大于或等于 50mm 者 1 例 (1/16, 约 6.2%) ,

1 例为穿刺标本, 无法评估瘤体直径。左右肺病例数相仿, 其中左肺 8 例 (约占 47.1%), 右肺 9 例 (约占 52.9%) , 如表 1 所示。

表 1 肺原发性黏液表皮样癌临床病理学特征及与 MAML2 融合基因重排的相关性

Tab. 1 Clinicopathological characteristics of pulmonary mucoepidermoid carcinoma and the correlation with MAML2 rearrangement

临床病理学参数	MAML2 阴性 (n=4)	MAML2 阳性/不典型阳性 (n=13)	P 值
年龄/岁			
≤51 (9/17, 约 52.9%)	1	8	
>51 (8/17, 约 47.1%)	3	5	0.294
性别			
男 (9/17, 约 52.9%)	2	7	
女 (8/17, 约 47.1%)	2	6	0.665
瘤体直径/mm			
<30 (10/16, 62.5%)	3	7	
≥30 且 <50 (5/16, 约 31.3%)	1	4	0.752
≥50 (1/16, 约 6.2%)	0	1	
发病部位			
左肺 (8/17, 约 47.1%)	1	7	
右肺 (9/17, 约 52.9%)	3	6	0.335
病理分级			
低级别 (14/17, 约 82.4%)	3	11	
高级别 (3/17, 约 17.6%)	1	2	0.579

3.2 组织形态学与免疫组织化学检测结果

3.2.1 组织形态学

7 例患者送检组织镜下查见支气管软骨组织 [7/17, 41.2%, 见图 1 (a)]。病理分级方面, 根据 H-E 形态分级, 其中低级别 PMEC 14 例, 约占 82.4%; 高级别 PMEC 3 例, 约占 17.6%。镜检见高级别 PMEC 多呈实性或筛状型, 以明显异型的鳞状细胞和中间型细胞为主, 可见坏死、出血, 部分间质伴纤维化, 病理性核分裂象易见 [见图 1 (c)]; 低级别 PMEC 往往为管样型或筛状型, 以形态温和的黏液分泌细胞为主, 管腔内可见黏液, 肿瘤部分区域可见囊性变, 核分裂象罕见 [见图 1 (b)]。

3.2.2 免疫组织化学染色

总体来看, CK7、CK5/6 及 P63 的表达率很高。其中, CK7 [16/16, 100%, 见图 1 (d)] 及 CK5/6 (12/12, 100%) 所有患者均有表达, P63 仅在一半病例中表达良好 [7/14, 50%, 见图 1 (e)]。另外, Ki-67 的表达在所有病例中强弱不等 (3%~70%) ,

大多数低于 10% (中位数 5%)。除此以外, S100 几乎所有患者都为阴性 (1/6, 约 16.7%) , CD117 大多数患者都有表达 (5/6, 约 83.3%) , 但往往表达较弱。所有患者 TTF-1 和 NapsinA 均只表达于残存的肺泡上皮细胞, 肿瘤细胞均表现为阴性。还有少数病例进行了 Alcian 蓝-黏液卡红染色, 所有患者均为阳性 (5/5, 100%)。肺原发性黏液表皮样癌免疫组织化学检测结果与 MAML2 突变结果如表 2 所示。

3.3 PMEC 临床参数与 MAML2 重排的关系

在 17 例 PMEC 患者中, MAML2 基因重排阳性 12 例, 不典型阳性 1 例, 阴性 4 例, 总体阳性率为 76.5%。在 13 例 MAML2 基因重排阳性或不典型阳性的患者中, 有 8 例患者年龄不超过 51 岁; 性别与发病部位的病例比例相仿, 均为 6/13; 有 10 例患者瘤体直径 <30mm; 低级别黏液表皮样癌 14 例, 高级别黏液表皮样癌 3 例。MAML2 基因重排与患者的年龄、性别、瘤体直径、发病部位及病理分化均无显著相关性 ($P>0.05$) , 如表 1 所示。

表 2 肺原发性黏液表皮样癌免疫组织化学检测结果与 MAML2 突变结果
Tab. 2 Immunohistochemical results and MAML2 mutation results of pulmonary mucoepidermoid carcinoma

编号	CK7	CK5/6	P63	S100	CD117	Ki-67	AB-PAS	MAML2
1	+	+	/	/	/	30%	+	阳性 20%
2	+	+	部分+	/	弱+	5%	+	阳性 34%
3	/	/	/	/	/	/	/	不典型阳性 2%
4	+	/	局灶+	-	部分+	5%	/	阴性
5	+	+	/	/	弱+	5%	/	阳性 26%
6	+	+	+	-	/	3%	/	阳性 68%
7	+	/	少数+	/	/	70%	/	阳性 34%
8	+	+	+	-	弱+	3%	/	阳性 62%
9	+	+	+	/	/	10%	+	阳性 18%
10	+	+	+	/	-	15%	/	阴性
11	+	+	+	/	/	4%	+	阳性 54%
12	+	/	部分+	/	/	5%	/	阳性 70%
13	+	+	+	+	弱+	15%	+	阴性
14	+	+	+	/	/	40%	/	阴性
15	+	/	-	-	/	5%	/	阳性 68%
16	+	部分+	部分+	/	/	60%	/	阳性 16%
17	+	部分+	局部+	/	/	3%	/	阳性 56%

4 讨论

4.1 临床特征及组织学类型

MEC 是由不同比例的表皮样细胞、黏液细胞和中间细胞组成的恶性肿瘤，多见于大唾液腺，好发于涎腺^[10]，约占所有涎腺肿瘤的 10%，约占涎腺恶性肿瘤的 35%。原发于肺部的非常少见^[2]，因为其发病率较低，相关文献报道也较为少见。此外，PMEC 在成人和儿童中的发病率有极大区别，PMEC 在儿童原发性肺恶性肿瘤中占 7%~13%^[1]。我们的研究中存在 1 例发生于 13 岁儿童的 PMEC，分化程度较高，并检测到了 CRTC1/3-MAML2 融合基因的重排。胸部 CT 扫描可能有助于确定病因并排除鉴别诊断，如哮喘和肺炎^[11]。完整手术切除仍然是 PMEC 的主要治疗方法。肿瘤中低级别 PMEC 以黏液细胞和表皮样细胞最常见，中间细胞很少占主导地位，常形成大小不等的囊性结构，核分裂象往往罕见。高级别 PMEC 以表皮样细胞和中间细胞为主，黏液细胞少见，常见非典型细胞、病理性核分裂象及坏死，肿瘤常以实性成分为主，有时可见筛状结构。低级别 PMEC 临床病程呈惰性，通过根治性手术可治愈。患者的预后比更常见的肺癌好得多。遗憾的是，高级别 PMEC 在手术后的临床结果更差。预测生存率差的预后因素包括病理分级、TNM 分期、

切除完全性、淋巴结转移和年龄^[12]。Xi 等^[13]报道了 21 例 PMEC，并报道了淋巴结转移是影响 PMEC 预后的最重要因素。

Hsieh 等^[14]研究发现，男性 PMEC 患者较为多见，约占 PMEC 患者总人数的 73.2%。但 Huo、Jiang 等^[15-16]认为，PMEC 的患病率在性别方面没有太大差异，这与我们得出的结果相仿。PMEC 主要位于气管和支气管，在临床症状方面主要与发病部位密切相关。中间型 PMEC 发生支气管阻塞的症状较早，并表现出一系列临床症状，包括咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、胸闷、发热等。若肿瘤较小或发生于周边也可不引起症状，往往在早期较难发现。这类病例通常在体检胸片后发现。纤维支气管镜检查时气管黏膜正常^[17]。大多数患者往往没有吸烟史。Wang 等^[18]报道，低级别 PMEC 通常位于支气管中央或气管，边缘光滑且轮廓分明，形状为椭圆形或小叶形，明显均匀增强；高级别 PMEC 往往位于肺叶周围，边缘不规则，增强度较低。高级别 PMEC 可能难以与支气管类癌区分开来，因为 CT 图像上肿瘤内部及周围的血管非常多^[19]。

4.2 病理分级标准

黏液表皮样癌自首次被报道后，陆续有很多研究者提出了不同的分级标准。1953 年，Foote 和 Frazell^[20]

发现之前研究中被定义为“相对良善”的肿瘤发生了远处转移，因此他们认为应当增加一个中等级别的病变，其形态学表现介于高级别和低级别之间。从那时起，对于分级标准的定义引发了各国病理学家的争论。一些研究者认为 MEC 应当被分为高级别和低级别，还有研究者认为 MEC 应当被分为 3 个等级。在随后的 70 年内，病理学家为 MEC 使用了几种分级方案，包括 AFIP 系统^[20]、Brandwein 系统^[21]、修改后的 Healy 分类^[22]。目前，AFIP 系统已被证实具有较高的可重复性并应用于世界卫生组织对头颈部肿瘤的分类。该系统认为 MEC 适用高、低两个等级的分级系统^[20]。而 Brandwein 系统认为 AFIP 系统中不包含骨侵犯、血管侵犯等，因此可能会造成一些肿瘤的等级被低估的情况，应当定为高、中、低 3 个等级的分级系统^[21]。AFIP 系统和 Brandwein 系统均为 MEC 设定了一些危险因素指标，如囊性成分占比不多于 20%、神经侵犯、组织坏死、核分裂象数量、脉管侵犯、骨浸润等，为每个危险因素设定评分，最后得出总分，以划分不同的分数段，对应高、中、低级别肿瘤。有研究者对 52 例 MEC 患者进行重新分类，发现 Brandwein 系统分级偏高，而 AFIP 系统分级偏低。经各分级系统与预后的统计分析得出结论，采用二元分级系统（Brandwein 系统高级别与低、中级别）能更好地反映预后^[23]。Chen 等^[24]研究发现，与中、低级别 MEC 相比，高级别 MEC 的 5 年生存率显著降低，仅为 67%；而中级别与低级别的肿瘤患者的 5 年生存率较为接近，分别为 97.4% 和 98.8%。Ghosh-Laskar 等^[25]对 1993—2002 年的 113 例 MEC 患者进行数据分析发现，中、低级别 MEC 的 5 年生存率相似。还有研究者认为，中级别 MEC 应更多地被视为高级别肿瘤或作为介于高级别和低级别的中间分级^[26]。对于 PMEC 的组织学分级系统，目前并没有明确的标准进行划分，本研究使用 FIP 系统对 PMEC 进行组织学分级。

4.3 免疫组织化学染色

PMEC 中的鳞状细胞和中间型细胞往往弥漫表达于 P40 和 P63、CK7 或 CK5/6 往往广泛表达于腺上皮。有一些标志物可以帮助医生做出正确的诊断。在我们的研究中，TTF-1 和 NapsinA 在所有 PMEC 病例中均为阴性，而在所有 MEC 病例中均为阳性，这与主流的研究结果是一致的^[27]。然而也存在与大多数研究结果不一致的情况，张晓平等^[3]提及一些 PMEC 病例中

TTF-1 和 Napsin A 呈阳性^[28]。在诊断过程中，应当提防 TTF-1 的非特异性表达或表达于残留的肺泡上皮造成误诊。TTF-1 在区分 PMEC 与原发性肺腺癌和腺鳞癌（包括 MEC）方面非常有帮助。P63 在 MEC 中被证明为阳性。但 P63 也可能表现在原发性肺癌中，包括鳞癌、腺鳞癌和少数腺癌，并可能导致误诊。在我们的研究中，P63 在 50% 的病例中表达，表明 P63 在 PMEC 和 MEC 的鉴别诊断中价值有限。如有必要，也可使用黏液卡红染色或阿利新（Alcian）蓝染色来突显黏液细胞中的胞浆内黏液。

4.4 CRTC1/3-MAML2 融合基因重排

CRTC1/3-MAML2 融合基因重排已被证实是 MEC 的特征性基因改变，可作为确诊 MEC 非常实用的分子标志物^[29]。MAML2 基因重排的检测方法包括 FISH 法、逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）法及二代测序（RNAseq）法，这几种方法各有优缺点，相互补充、互为验证^[4]。本研究采用 FISH 法，结果显示，在 17 例 PMEC 患者中，MAML2 基因重排阳性患者 12 例，不典型阳性患者 1 例，阴性患者 4 例，总体阳性率为 76.47%，与涎腺黏液表皮样癌中 MAML2 基因突变发生率类似^[30]。因此，MAML2 基因重排有望作为 PMEC 的诊断标志物，并可能在一些诊断困难的病例中起到至关重要的作用。

12 例 MAML2 基因重排阳性 PMEC 患者与阴性病例相比，MAML2 基因重排与患者的年龄、性别、瘤体直径、发病部位及组织学分级均无显著相关性 ($P>0.05$)。与我们得出的结果不同的是，张欣等^[29]研究发现，MEC 患者在病理学上多为低级别。吴铃等^[31]研究发现，低级别 MEC 中 MAML2 基因重排发生率显著增高，这可能与 PMEC 和涎腺黏液表皮样癌之间存在差异性或该研究纳入病例数较少有关。

我们的研究存在一些局限性。首先，由于发病率低，研究中的样本数量相对较少。其次，这是一项回顾性研究，因此一些数据不容易获得。此外，对于原发性肺肿瘤常见的其他突变位点，如 EGFR、KRAS、BRAF、ALK、PIK3CA、PDGFRA 和 DDR2 等，都没有纳入实验。我们认为后续可加大样本量，深入研究 MAML2 融合基因重排在高级别或晚期 PMEC 中是否具有预后提示意义，这有待更多病例的积累。此外，虽然我们发现 MAML2 融合基因重排在 PMEC 中发生

率非常高，与其他研究中原发于涎腺性黏液表皮样癌中结果类似，但遗憾的是，因并未建立对照组，故无统计学相关性分析证明。

5 结论

综上所述，MAML2 融合基因重排在 PMEC 患者中发生率较高，可作为 PMEC 重要的分子诊断指标。

参考文献

- [1] RODEN A C. Recent Updates in Salivary Gland Tumors of the Lung[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2021, 38(5): 98-108.
- [2] 肖兰, 古丽乃再尔·艾尼瓦尔, 陶璟, 等. 肺原发浸润性黏液腺癌的临床病理和 CT 特征及预后分析[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(10): 1911-1915.
XIAO Lan, GULINAIZAIER AINIWAER, TAO Jing, et al. To Compare the Clinicopathological, CT Features and Prognosis of Primary Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinoma[J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2021, 40(10): 1911-1915.
- [3] 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.
ZHANG Xiaoping, HU Peizhu, SHEN Shujing, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Analyses of 87 Patients with Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(6): 452-455.
- [4] 童星, 冯宇, 郭凌川. 肺黏液表皮样癌 11 例临床病理分析[J]. 江苏医药, 2018, 44(7): 749-751, 853.
TONG Xing, FENG Yu, GUO Lingchuan. Mucoepidermoid Carcinoma of the Lung: A Clinicopathological Analysis of 11 Cases[J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2018, 44(7): 749-751.
- [5] 乔艳俊, 王梦雨, 叶立群, 等. 31 例肺黏液表皮样癌的临床分析及文献复习[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(4): 269-274.
QIAO Yanjun, WANG Mengyu, YE Liqun, et al. Clinical Analysis and Literature Review of 31 Cases of Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma[J]. *International Journal of Respiration*, 2019, 39(4): 269-274.
- [6] 王明磊, 王娅, 石亚男, 等. 不同组织病理学分型腮腺黏液表皮样癌的 CT 征象分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(8): 823-826.
WANG Minglei, WANG Ya, SHI Yanan, et al. Analysis of CT Features of Mucoepidermoid Carcinoma of Parotid Gland with Different Histopathological Types[J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2019, 41(8): 823-826.
- [7] HOU P, SU X, CAO W, et al. Whole-exome Sequencing Reveals the Etiology of the Rare Primary Hepatic Mucoepidermoid Carcinoma[J]. *Diagnostic Pathology*, 2021, 16(1): 29.
- [8] ALSIDAWI S, MORRIS J C, STARNES S L, et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Lung: A Case Report and Literature Review[J]. *Case Reports in Oncological Medicine*, 2013, 2013: 1-5.
- [9] ZHU F, WANG W, HOU Y, et al. MAML2 Rearrangement in Primary Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma and the Correlation with FLT1 Expression[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94399.
- [10] 张薇珊, 曾浩, 刘禄, 等. 胸腺黏液表皮样癌的临床病理特征[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 218-221.
ZHANG Weishan, ZENG Hao, LIU Lu, et al. Clinicopathologic Features of Mucoepidermoid Carcinoma of Thymus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(1): 218-221.
- [11] VU L T, DUC M M, BANG L V, et al. Pulmonary Mucoepidermoid Lung Carcinoma in Pediatric Confused with Asthma[J]. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2021, 33: 101471.
- [12] ELNAYAL A, MORAN C A, FOX P S, et al. Primary Salivary Gland-type Lung Cancer: Imaging and Clinical Predictors of Outcome[J]. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2013, 201(1): 57-63.
- [13] XI J J, JIANG W, LU S H, et al. Primary Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma: An Analysis of 21 Cases[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 232.
- [14] HSIEH C C, SUN Y H, LIN S W, et al. Surgical Outcomes of Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma: A Review of 41 Cases[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176918.
- [15] HUO Z, WU H, LI J, et al. Primary Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma: Histopathological and Moleculargenetic Studies of 26 Cases[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143169.
- [16] JIANG L, LI P, XIAO Z, 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): 6792-9.
- [17] 毕景艳, 赵卉, 杨立云, 等. 支气管黏液表皮样癌 1 例并文献复习[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(2): 383-384.
BI Jingyan, ZHAO Hui, YANG Liyun, et al. Bronchial Mucoepidermoid Carcinoma: A Case Report and Literature Review[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2015, 20(2): 383-384.
- [18] WANG Y Q, MO Y X, LI S, et al. Low-Grade and High-Grade Mucoepidermoid Carcinoma of the Lung: CT Findings and Clinical Features of 17 Cases[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(6): 1160-1166.
- [19] FRANÇOIS B, AMMI M, ROUSSELET M. Bronchial Mucoepidermoid Carcinoma in a 14-year-old Patient[J]. *Arch. Pediatr. Surg.*, 2017, 1.
- [20] GOODE R K, AUCLAIR P L, ELLIS G L. Mucoepidermoid

- Carcinoma of the Major Salivary Glands: Clinical and Histopathologic Analysis of 234 Cases with Evaluation of Grading Criteria[J]. *Cancer*, 1998, 1, 82(7): 1217-24.
- [21] BRANDWEIN M S, FERLITO A, BRADLEY P J, et al. Diagnosis and Classification of Salivary Neoplasms: Pathologic Challenges and Relevance to Clinical Outcomes[J]. *Acta Otolaryngol*. 2002, 122, 758-764.
- [22] BATSAKIS J G, LUNA M A. Histopathologic Grading of Salivary Gland Neoplasms: I. Mucoepidermoid Carcinomas[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1990, 99(10 Pt 1): 835-838.
- [23] CIPRIANI N A, LUSARDI J J, MCELHERNE J, et al. Mucoepidermoid Carcinoma: A Comparison of Histologic Grading Systems and Relationship to MAML2 Rearrangement and Prognosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(7): 885-897.
- [24] CHEN M M, ROMAN S A, SOSA J A, et al. Histologic Grade as Prognostic Indicator for Mucoepidermoid Carcinoma: A Population-level Analysis of 2400 Patients[J]. *Head Neck*, 2014, 36(2): 158-63.
- [25] GHOSH-LASKAR S, MURTHY V, WADASADAWALA T, et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Parotid Gland: Factors Affecting Outcome[J]. *Head Neck*, 2011, 33: 497-503.
- [26] ARO K, LEIVO I, MÄKITIE A A. Management and Outcome of Patients with Mucoepidermoid Carcinoma of Major Salivary Gland Origin: A Single Institution's 30-year Experience[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(2): 258-62.
- [27] RODEN A C, GARCÍA J J, WEHRS R N, et al. Histopathologic, Immunophenotypic and Cytogenetic Features of Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(11): 1479-88.
- [28] 王奎, 李斌斌. 唾液腺 Warthin 瘤样黏液表皮样癌临床病理研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49 (11): 1209-1213.
- WANG Xi, LI Binbin. Clinicopathological feature of Warthin-like mucoepidermoid carcinoma in Salivary Gland[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2020, 49(11): 1209-1213.
- [29] 张欣, 柏乾明, 姚茜岚, 等. 原发性肺黏液表皮样癌 MAML2 基因重排、融合形式及临床病理学特征[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50 (8): 891-898.
- ZHANG Xin, BAI Qianming, YAO Qianlan, et al. MAML2 Gene Rearrangement, Fusion Patterns and Clinicopathological Characteristics in Primary Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2021, 50(8): 891-898.
- [30] FEHR A, WERENICZ S, TROCCHI P, et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Salivary Glands Revisited with Special Reference to Histologic Grading and CRTCL1/3-MAML2 Genotyping[J]. *Virchows Arch*, 2021, 479(5): 975-985.
- [31] 吴铃, 王方平, 张敏, 等. 原发性涎腺黏液表皮样癌临床病理特征及 MAML2 基因重排的意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37 (5): 546-550.
- WU Ling, WANG Fangping, ZHANG Min, et al. Clinicopathological Analysis and Significance of MAML2 Gene Rearrangement in Primary Salivary Mucoepidermoid Carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2021, 37(5): 546-550.