

肺腺鳞癌的临床特征、分子特征及预后

孙尚莹¹, 赵 征^{2*}, 马婕群², 郑 琪², 高芝兰¹, 张科宇¹

¹西安医学院, 陕西 西安

²西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院内一科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年1月9日; 录用日期: 2023年2月7日; 发布日期: 2023年2月14日

摘 要

肺腺鳞癌是由腺癌和鳞癌两种混合成分构成的一种比较罕见的肺癌类型, 它的发病率比较低, 仅占肺癌的0.4%~4%, 肺腺鳞癌具有与肺腺癌和肺鳞癌相似的生物学特征, 但其早期发现和诊断比较困难, 容易侵袭周围组织和远处转移, 预后也不理想。目前, 随着基因检测技术的逐渐成熟, 以EGFR-TKIs为代表的靶向治疗和以PD-L1免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗临床应用显著延长了肺腺鳞癌患者的生存时间。对肺腺鳞癌特征的深入研究, 有助于为临床诊疗提供更多的方法和思路, 实施精准化治疗, 更好地改善患者的预后。

关键词

肺腺鳞癌, 临床特征, 分子特征, 预后

Clinical Features, Molecular Features and Prognosis of Lung Adeno-Squamous Cell Carcinoma

Shangying Sun¹, Zheng Zhao^{2*}, Jiequn Ma², Qi Zheng², Zhilan Gao¹, Keyu Zhang¹

¹Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Internal Medicine, Shaanxi Cancer Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 9th, 2023; accepted: Feb. 7th, 2023; published: Feb. 14th, 2023

Abstract

Adenosquamous carcinoma of lung is a rare type of lung cancer composed of adenocarcinoma and

*通讯作者。

文章引用: 孙尚莹, 赵征, 马婕群, 郑琪, 高芝兰, 张科宇. 肺腺鳞癌的临床特征、分子特征及预后[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1770-1776. DOI: 10.12677/acm.2023.132245

squamous cell carcinoma. Its incidence is relatively low, accounting for only 0.4% to 4% of lung cancer. However, adenosquamous cell carcinoma of lung has similar biological characteristics to those of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of lung, but its early detection and diagnosis are difficult, easy to invade surrounding tissues and distant metastasis, and its prognosis is not ideal. At present, with the gradual maturation of gene detection technology, the clinical application of targeted therapy represented by EGFR-TKIs and immunotherapy represented by PD-L1 immune checkpoint inhibitors has significantly prolonged the survival time of lung adenosquamous cell carcinoma patients. In-depth study on the characteristics of lung adenosquamous cell carcinoma is helpful to provide more methods and ideas for clinical diagnosis and treatment, implement precise treatment, and better improve the prognosis of patients.

Keywords

Lung Adenosquamous Carcinoma, Clinical Features, Molecular Characteristics, Prognosis

Copyright © 2023 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. 定义

随着时代的不断发展,威胁人类健康的疾病谱也在发生改变,当前肺癌已经成为发病率靠前、致死率高的恶性肿瘤之一。据 2020 年 GLOBOCAN 最新数据报道,全球新增肺癌病例 220 万例和肺癌死亡病例 180 万例,约占确诊癌症总例数的 11.4% (220/1930)和死亡的 18.0% (180/1000) [1] [2]。2004 年世界卫生组织将肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),腺鳞癌属于 NSCLC 中比较罕见的一种[3]。第五版世界卫生组织将肺腺鳞癌定义为同时包含鳞癌和腺癌成分的肺癌,并且每种成分在整体肿瘤占比 $\geq 10\%$ [4] [5],此定义一直沿用至今。其病理分型可分为 3 种:腺癌为主型、鳞癌为主型和腺鳞比例相当型,腺癌、鳞癌为主型是指腺癌或鳞癌成分占肿瘤整体的比例 $\geq 60\%$ [6],后者为两种成分占总体的比例相当,均占比 40%~60%。3 种类型的肺腺鳞癌病例所占比例临床报道不一,其中腺癌成分或鳞癌成分为主型多见[5] [7] [8]。明确的诊断标准及病理分型能帮助我们更好地认识和研究肺腺鳞癌。

2. 流行病学及发病因素

肺腺鳞癌是 NSCLC 的一种比较罕见的亚型,相比于肺腺癌和肺鳞癌,肺腺鳞癌的发病率相对较低,占肺癌的 0.4%~4% [9]。大多数腺鳞癌患者年龄在 50 岁以上,少数发生在 40 岁以下的患者。患病人群以男性为主,多数患者有吸烟史[5] [10] [11]。在多变量分析中,年龄 ≥ 65 岁、男性、未做手术以及较差的 TNM 分期与肺癌特异性死亡率显著增加相关[12]。因此,早期发现、及时手术可以有效提高患者的生存期,改善预后。

3. 临床特征

临床上大多数的肺腺鳞癌患者没有特异的临床表现,大约一半的患者因胸片检查发现肺部肿块首诊,部分患者有胸闷、胸痛、咳嗽、咯血等症状。影像学发现肺腺鳞癌好发位置为双肺上叶,占比约 63% (912/1453) [13],且以右肺为主[14]。吴杰等研究了 13 例肺腺鳞癌患者,结果显示肺腺鳞癌常见于肺周围

组织(9:4), CT 上大多表现为肿瘤密度不均匀, 内部容易发生坏死, 形成空洞(6 例), 与周围正常组织没有明显的分界线, 边缘有毛刺(7 例), 肿块周围的肺实质有磨玻璃影(6 例), 增强 CT 扫描没有明显的强化[15]。Lee 等研究的 36 例肺腺鳞癌患者 CT 也表现出相同的特征[4]。Liu 等对 68 例肺腺鳞癌患者进行了回顾性分析。结果表明肺腺鳞癌的 CT 表现肿瘤直径大多在 12~70 mm, 多位于患叶周围($n = 50, 73.5\%$)。肿瘤呈圆形或椭圆形 33 例(48.5%), 轮廓光滑 29 例(42.6%)。边缘特征: 分叶状 44 例(64.7%), 毛刺状 42 例(61.8%), 胸膜粘连 34 例(50.0%), 有支气管充气征 33 例(48.5%), 钙化 18 例(26.5%), 出现空洞 24 例(35.3%), 血管凹陷 36 例(52.9%)。研究表明, 以腺癌为主的肺腺鳞癌更常见支气管充气征, 空气支气管征可能是腺癌为主的肺腺鳞癌的预测标志。当患者难以再次活检或活检标本不足以进行进一步病理检查时, CT 表现可能有助于病理类型的鉴别诊断[16]。因此, 肺腺鳞癌的诊断是非常困难的, 多数患者根据临床症状进行胸部 CT 检查初步诊断为肺癌, 再进一步取组织行病理学检查确诊肺腺鳞癌。目前病理学检查仍是诊断肺腺鳞癌最准确的方法[17]。

对于 I~III 期肺腺鳞癌的患者, 手术切除是首选的治疗方法。与其他 NSCLC 相同, 手术切除方式根据肺腺鳞癌的位置、大小、浸润程度及淋巴结转移情况不同来确定, 术后联合放化疗可提高肺腺鳞癌患者的生存率。

4. 分子特征

近年来, 随着对肺腺鳞癌分子特征研究的不断深入, 靶向治疗和免疫治疗的临床应用给肺腺鳞癌患者带来了曙光。对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性的晚期肺腺鳞癌, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)类药物治疗效果较好。间变性大细胞淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK) (+)肺癌约占 NSCLC 的 5%, 有关 ALK (+)肺腺鳞癌的报道很少。关于 ALK 基因阻断剂克唑替尼治疗肺腺鳞癌的研究非常有限。Song 等报道了 2 例 ALK (+)肺腺鳞癌患者, 接受克唑替尼治疗后肺腺鳞癌均得到控制, 无进展生存期分别为 9.5 个月和 7.0 个月[18]。据报道, 仅有 1 名患有 ALK 重排的肺腺鳞癌患者在克唑替尼治疗后肿瘤缩小持续了 13 个月[19]。目前铂类双联化疗的方法对晚期肺腺鳞癌患者的疗效有限[20]。免疫检查点阻断疗法正在临床研究中, 可能是肺腺鳞癌患者的潜在治疗选择。肺腺鳞癌患者中还有 ROS1 重排、c-Met 突变、BRAF 突变、HER2 突变、E17K 突变等其他突变类型, 可为临床靶向治疗提供更多的选择, 但由于肺腺鳞癌的罕见性, 还有待于更多的研究进一步证据支持。

4.1. PI3K 信号通路相关机制

大量的研究证实, 肺癌磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatase and tensin homolog, PI3K)信号通路可以通过丢失紧张素同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)促使 PI3K 通路的过度激活促进肺癌的发生。PTEN 的丢失可以使程序性死亡分子配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)在肺腺鳞癌中的表达上调。Hlaing 等对 27 例肺腺鳞癌病例的完整切片进行免疫组织化学分析 PTEN 和 PD-L1 的表达。结果表明, 肺腺鳞癌腺样成分(12/27)和鳞样成分(13/27)的 PTEN 损失都很明显, 损失率几乎相同(44.44% vs 48.14%), 支持肺腺鳞癌出现的单克隆理论[21]。因此, 这两种成分可能共享相同的致癌驱动途径。

4.2. PD-L1 的过度表达

研究已经证实, 抑制 PD-L1 是免疫治疗肺癌的有效靶点[22]。在正常人体中, 程序性死亡分子 1 (programmed cell death 1, PD-1)和 PD-L1 抑制 T 细胞活性以防止自身免疫反应, PD-L1 上调和过度表达代表了肿瘤细胞逃避免疫系统的逃逸机制[23]。Liu 等的研究表明, 在切除的肺腺鳞癌患者中, 不同的组织

成分之间 PD-L1 的表达存在很大的差异,并且 PD-L1 在鳞状细胞成分中的表达明显高于在腺体成分中的表达[24]。Shi 等的研究表明肺腺鳞癌中 PD-L1 表达的上调与肿瘤的转移显著相关($p = 0.016$),而与 EGFR 和 ALK 突变无关[25]。这表明抗 PD-L1/PD-1 治疗对于 PD-L1 上调的肺腺鳞癌病例是一种有前景的治疗选择。

4.3. EGFR 突变

在一项研究中,肺腺鳞癌的 EGFR 突变率为 51.1% (71/139),与肺腺癌的 54.0% (2973/5510)相似。但高于肺鳞癌组织[26]。一些病例报告和回顾研究表明,对晚期肺腺鳞癌患者使用 EGFR-TKIs 治疗是有效的[27]。EGFR-TKIs 具有较强的抗肿瘤活性,而且不易引起血液系统副作用。对于 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者,首选 EGFR-TKIs 治疗[28]。Zhang 等人研究了 148 例肺腺鳞癌病例,根据 EGFR 突变是否(+)分为 EGFR-TKI 治疗组和非 TKI 治疗组,结果表明,EGFR-TKI 治疗组患者的中位 OS 明显优于非 TKI 组($HR = 0.619$, 95%置信区间 = 0.414~0.927, $p = 0.034$)。EGFR 突变(+)的肺腺鳞癌患者,对比 EGFR-TKIs 治疗与标准的 CTX 治疗,接受 EGFR-TKIs 治疗的患者的预后明显改善[29]。有研究还表明,在肺腺鳞癌的鳞癌和腺癌成分中都有 EGFR 突变的发生,同样也支持肺腺鳞癌的单克隆理论[30]。

5. 肺腺鳞癌的预后

肺腺鳞癌是一种相对罕见的肿瘤,它的侵袭性较一般的肺癌强,预后极差。与肺鳞癌和肺腺癌患者相比,肺腺鳞癌体积更大,且血管神经淋巴结侵犯、同侧多发结节更常见,约有一半的患者包含未分化大细胞,这可能是其进展快、早期转移、预后差的原因[31]。早期发现、及时手术、联合化疗、靶向和免疫治疗在一定程度上能提高患者的生存期[32]。

5.1. 肿瘤突变负荷(TMB)与肺腺鳞癌预后的关系

高 TMB 的肺腺鳞癌可能与高淋巴结侵袭和总生存期缩短有关。Yong 等的研究结果表明,TMB 值与病理分期($p = 0.03$)和淋巴结转移($p = 0.03$)显著相关。TMB 值较高(值 ≥ 10 MUT/Mb)与淋巴结侵犯有关,而 TMB 值较低(TMB 值 < 10 MUT/Mb)与无淋巴结侵犯有关[27]。高 TMB 提示患者预后不良。TMB 高的肿瘤患者,其肿瘤细胞会表达大量的异常蛋白,可激活免疫细胞对肿瘤的杀伤作用。因此,对于 TMB 升高的肺腺鳞癌患者,免疫治疗可能是一种有前途的治疗选择。

5.2. 吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)与良好的预后相关

吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)是一种胞质酶,IDO 的高表达与良好的预后相关。Ma 等纳入了 183 名肺腺鳞癌患者,在 183 例患者中,156 例接受了根治性切除术。研究结果表明,在 146 (146/183, 79.8%)个肺腺鳞癌肿瘤样本中观察到 IDO 阳性染色。肿瘤组织中 CD8+肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)的增加与 IDO 的高表达显著相关($p < 0.001$)。接受根治性切除术的肺腺鳞癌患者中,IDO 高表达的患者比低表达患者的平均总生存期(overall survival, OS)长 55.6 个月($p < 0.001$),IDO 的高表达与更好的 OS 之间存在显著的独立关联(hazard ratio = 0.469; 置信区间 = 0.290~0.758; $p = 0.002$) [33]。IDO 的表达是一个有利的预后因素,特别是在接受根治性切除的肺腺鳞癌患者中。

5.3. C-X-C 趋化因子受体 4 的表达与预后的关系

Zhu 等纳入了 78 名接受了手术切除并进行了系统性淋巴结清扫的肺腺鳞癌患者,结果表明,70 例 (70/78, 89.7%)患者表达 C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4),45 例 (45/78, 57.7%)

CXCR4 高表达, CXCR4 高表达与淋巴结转移和晚期 TNM 分期(II-III)呈正相关[34]。CXCR4 大量存在癌细胞上, 促进了癌细胞的迁移, 抑制了肿瘤对化疗药物的敏感性。临床上, CXCR4 的高表达提示肺腺鳞癌患者预后不良, CXCR4 可作为肺腺鳞癌一个潜在的治疗靶点。CXCR4 在促进肺腺鳞癌进展中的作用有待更深入的研究。

5.4. 内脏胸膜侵犯及淋巴血管侵犯提示预后不良

内脏胸膜侵犯(visceral pleural invasion, VPI)和淋巴血管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)是非小细胞肺癌预后不良的因素。Wang 等纳入了 213 例肺腺鳞癌患者, 将患者分别分为两组, LVI (+)组 20 例(9.4%), LVI (-)组 193 例(90.6%)。结果显示, 与 LVI (-)组相比, LVI (+)组肺腺鳞癌患者的无病生存($p = 0.028$)和 OS ($p = 0.009$)预后更差。VPI (+)组 103 (48.4%)例, VPI (-)组 110 (51.6%)例。VPI (+)肺腺鳞癌患者的无病生存和 OS 比 VPI (-)患者更差(无病生存, $p = 0.005$; OS, $p = 0.001$)。研究证实 VPI 是肺腺鳞癌的独立预后因素, 尤其是在肿瘤 < 4 cm 的患者和 N0¹ 的患者中[35]。LVI 也是一个不良预后因素, 与其他亚型肺癌相比, 肺腺鳞癌更容易发生 VPI 和 LVI, 这可能是肺腺鳞癌预后比腺癌或鳞癌差的原因。

6. 小结

肺腺鳞癌的特征复杂, 早期没有明显的症状, 诊断率也较低。对肺腺鳞癌分子特征中 EGFR 突变、PD-L1 的表达、IDO 表达、ROS1 重排等深入研究, 可更加清晰地了解肺腺鳞癌的生物特性。传统的手术及术后辅助化疗仍是治疗肺腺鳞癌最有效的方式。肺腺鳞癌的生物特性有待更深入的研究来找到更优的治疗方法。

致 谢

感谢我的导师赵征老师对我的支持与帮助, 感谢我的带教老师马婕群老师对我的细心教导, 感谢郑琪老师对文章选题的指导及基金支持, 谢谢我的同学高芝兰和张科宇, 在写作的过程中给我提供了一些宝贵的资料和建议。

最后, 向在百忙之中抽出时间来评阅论文的各位专家、教授致以最衷心的感谢!

基金项目

陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目(项目编号: 2021JM-582)。

参考文献

- [1] 毕向雁, 李和根, 马怡怡, 孙建立, 周蕾, 朱立峰, 蔡浦玉, 谭翔文. 一例肺腺鳞癌 TKI 治疗后病理转化报道[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(6): 571-574.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Liang, J., Sui, Q., Zheng, Y., Bi, G., Chen, Z., Li, M., Huang, Y., Lu, T., Zhan, C. and Guo, W. (2020) A Nomogram to Predict Prognosis of Patients with Lung Adenosquamous Carcinoma: A Population-Based Study. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 2288-2303. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.115>
- [4] Wang, J., Wang, Y., Tong, M., Pan, H. and Li, D. (2018) Research Progress of the Clinicopathologic Features of Lung Adenosquamous Carcinoma. *OncoTargets and therapy*, **11**, 7011-7017. <https://doi.org/10.2147/OTT.S179904>
- [5] Li, Y., Wu, X., Huang, Y., Bian, D. and Jiang, L. (2020) 18F-FDG PET/CT in Lung Adenosquamous Carcinoma and Its Correlation with Clinicopathological Features and Prognosis. *Annals of Nuclear Medicine*, **34**, 314-321. <https://doi.org/10.1007/s12149-020-01450-1>

¹N0 是指 TNM 分期中 N0 期, 无区域淋巴结转移。

- [6] 赵文君, 王旭, 马克威. 肺腺鳞癌研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(4): 241-244.
- [7] Zhu, L., Jiang, L., Yang, J., Gu, W. and He, J. (2018) Clinical Characteristics and Prognosis of Patients with Lung Adenosquamous Carcinoma after Surgical Resection: Results from two Institutes. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 2397-2402. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.186>
- [8] 周生余, 薛奇, 应建明, 胡兴胜, 杨建良, 林华, 石远凯. 肺腺鳞癌的临床病理和分子生物学特征及其预后影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 50-55.
- [9] Pan, F., Cui, S., Wang, W., Gu, A. and Jiang, L. (2018) Survival Analysis for Lung Adenosquamous Carcinoma Patients with Brain Metastasis. *Journal of Cancer*, **9**, 3707-3712. <https://doi.org/10.7150/jca.27441>
- [10] Borczuk, A.C. (2018) Uncommon Types of Lung Carcinoma with Mixed Histology: Sarcomatoid Carcinoma, Adenosquamous Carcinoma, and Mucoepidermoid Carcinoma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, **142**, 914-921. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0584-RA>
- [11] 刘海波, 张诗杰. 肺腺鳞癌的临床现状及研究进展[J]. 中国综合临床, 2022, 38(4): 304-307.
- [12] Wu, X., Yu, W., Petersen, R.H., Sheng, H., Wang, Y., Lv, W. and Hu, J. (2020) A Competing Risk Nomogram Predicting Cause-Specific Mortality in Patients with Lung Adenosquamous Carcinoma. *BioMed Central Cancer*, **20**, 429-439. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06927-w>
- [13] 谢玉华, 李升锦. 肺腺鳞癌治疗研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(27): 136-137, 140.
- [14] Li, H., Wang, Z., Yang, F. and Wang, J. (2020) Development and Validation of a Nomogram for Predicting Cancer-Specific Survival of Surgical Resected Stage I-II Adenosquamous Carcinoma of the Lung. *Journal of Surgical Oncology*, **121**, 1027-1035. <https://doi.org/10.1002/jso.25858>
- [15] 吴杰, 吴忠纯, 肖辉, 闫鹏, 王石川. 13 例肺腺鳞癌的 CT 图像分析[J]. 山东医药, 2017, 57(47): 93-95.
- [16] Liu, Y., Zhu, Y., Bai, L., Chen, F., Wang, J. and Guo, Y. (2020) Adenocarcinomatous-Predominant Subtype Associated with a Better Prognosis in Adenosquamous Lung Carcinoma. *BioMed Central Cancer*, **20**, 520-526. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06972-5>
- [17] Li, C. and Lu, H. (2018) Adenosquamous Carcinoma of the Lung. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 4829-4835. <https://doi.org/10.2147/OTT.S164574>
- [18] Song, Z., Yu, X. and Zhang, Y. (2017) Clinicopathological Characteristics and Survival of ALK, ROS1 and RET Rearrangements in Non-Adenocarcinoma Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Biology and Therapy*, **18**, 883-887. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1235660>
- [19] Cheng, Y., Yang, J., Wang, D. and Yan, D. (2022) ROS1 Fusion Lung Adenosquamous Carcinoma Patient with Short-Term Clinical Benefit after Crizotinib Treatment: A Case Report. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 157-162. <https://doi.org/10.21037/atm-21-6754>
- [20] 李廷, 赵丽萍, 胡佳楠, 虞伟妃, 周珏伊, 蓝燕丽, 符丹丽. 肺腺鳞癌伴脑转移患者的预后分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(16): 1768-1771.
- [21] Hlaing, A.M., Furusato, B., Udo, E., Kitamura, Y., Souda, M., Masutani, M. and Fukuoka, J. (2018) Expression of Phosphatase and Tensin Homolog and Programmed Cell Death Ligand 1 in Adenosquamous Carcinoma of the Lung. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**, 2764-2769. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.037>
- [22] Kojima, K., Sakamoto, T., Kasai, T., Atagi, S. and Yoon, H. (2022) A Quantitative Evaluation of the Histological Type Dependence of the Programmed Death-Ligand 1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer Including Various Adenocarcinoma Subtypes: A Cross-Sectional Study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **52**, 281-285. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyab202>
- [23] Zito Marino, F., Rossi, G., Montella, M., Botti, G., De Cecio, R., Morabito, A., La Manna, C., Ronchi, A., Micheli, M., Salatiello, G., Micheli, P., Rocco, D., Accardo, M. and Franco, R. (2020) Heterogeneity of PD-L1 Expression in Lung Mixed Adenocarcinomas and Adenosquamous Carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*, **44**, 378-386. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001400>
- [24] Liu, Y., Dong, Z., Jiang, T., Hou, L., Wu, F., Gao, G., He, Y., Zhao, J., Li, X., Zhao, C., Zhang, W., Tian, Q., Pan, Y., Wang, Y., Yang, S., Wu, C., Ren, S., Zhou, C., Zhang, J. and Hirsch, FR. (2018) Heterogeneity of PD-L1 Expression Among the Different Histological Components and Metastatic Lymph Nodes in Patients with Resected Lung Adenosquamous Carcinoma. *Clinical Lung Cancer*, **19**, e421-e430. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.02.008>
- [25] Shi, X., Wu, S., Sun, J., Liu, Y., Zeng, X. and Liang, Z. (2017) PD-L1 Expression in Lung Adenosquamous Carcinomas Compared with the More Common Variants of Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, **7**, 46209-46215. <https://doi.org/10.1038/srep46209>
- [26] Hu, M., Zhang, B., Xu, J., Wang, S., Zhao, Y., Zhang, L. and Han, B. (2019) Clinical Outcomes of Different Generations of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced Lung Adenosquamous Carcinoma. *Molecular Diagnosis and*

- Therapy*, **23**, 773-779. <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00425-x>
- [27] Cheng, Y., Zhang, Y., Yuan, Y., Wang, J., Liu, K., Yu, B., Xie, L., Ou-Yang, C., Wu, L. and Ye, X. (2021) The Comprehensive Analyses of Genomic Variations and Assessment of TMB and PD-L1 Expression in Chinese Lung Adenosquamous Carcinoma. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 609405. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.609405>
- [28] Liu, Q., Wu, L. and Zhang, S. (2021) Transformation of Advanced Lung Adenocarcinoma to Acquired T790M Resistance Mutation Adenosquamous Carcinoma Following Tyrosine Kinase Inhibitor: A Case Report. *Tumori Journal*, **107**, NP5-NP10. <https://doi.org/10.1177/0300891620973262>
- [29] Zhang, C., Yang, H., Lang, B., Yu, X., Xiao, P., Zhang, D., Fan, L. and Zhang, X. (2018) Surgical Significance and Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Primary Lung Adenosquamous Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **10**, 2401-2407. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S165660>
- [30] Lin, G., Li, C., Li, P.S., Fang, W.Z., Xu, H.P., Gong, Y.H., Zhu, Z.F., Hu, Y., Liang, W.H. and Chu, Q. (2020) Genomic Origin and EGFR-TKI Treatments of Pulmonary Adenosquamouscarcinoma. *Annals of Oncology*, **31**, 517-524. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.014>
- [31] 任昱恺, 林宗祥, 韦柏充, 杨洋. 基于 SEER 数据库肺腺鳞癌淋巴结转移预测模型的构建[J]. 河南医学研究, 2022, 31(7): 1198-1203.
- [32] 李敏, 许伟, 陈艳, 吴双双, 吴剑卿. 高龄肺腺鳞癌患者免疫治疗一例并文献复习[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(6): 689-692.
- [33] Ma, W., Duan, H., Zhang, R., Wang, X., Xu, H., Zhou, Q. and Zhang, L. (2019) High Expression of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase in Adenosquamous Lung Carcinoma Correlates with Favorable Patient Outcome. *Journal of Cancer*, **10**, 267-276. <https://doi.org/10.7150/jca.27507>
- [34] Zhu, Q., Luo, R., Gu, J., Hou, Y., Chen, Z., Xu, F., Wang, L., Mao, W., Lu, C. and Ge, D. (2020) High CXCR4 Expression Predicts a Poor Prognosis in Resected Lung Adenosquamous Carcinoma. *Journal of Cancer*, **11**, 810-818. <https://doi.org/10.7150/jca.36498>
- [35] Wang, Y., Qian, F., Hu, M., Chen, Y., Yang, Z. and Han, B. (2021) Clinical Significance of Visceral Pleural and Lymphovascular Invasion in Surgically Resected Adenosquamous Lung Cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **59**, 617-623. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa353>