

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.020

综 述

胎儿型肺腺癌的研究进展

周瑞婷, 李文新, 何桂媛, 黄婷苑综述 曾凡军审校

基金项目: 宜昌市医疗卫生科技项目 (A20-2-003)

作者单位: 443003 湖北宜昌, 三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院呼吸内科

通信作者: 曾凡军, E-mail: 438864941@qq.com

【摘 要】 胎儿型肺腺癌 (FLAC) 是一种罕见的肺部肿瘤, 占肺癌的 0.1% ~ 0.5%, 因其病理学表现类似胎儿肺而得名。根据其组织病理学和临床特征的差异, FLAC 被分为低级别 (L-FLAC) 和高级别 (H-FLAC) 2 种类型, 二者最显著的差异在于桑葚体的形成及 β -catenin、P53 的表达特点。近年来, 存在于 FLAC 中新发现的基因突变的发现使得其定义及分型更具争议, 同时也为 FLAC 的诊断和治疗开辟了新路径。文章就 FLAC 的定义演变、组织形态学、免疫组化、分子遗传学、临床特征、治疗及预后等方面进行综述, 探讨其组织起源和可能的分子机制。

【关键词】 胎儿型肺腺癌; 低级别胎儿型肺腺癌; 高级别胎儿型肺腺癌; 肺母细胞瘤; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

Research progress of fetal lung adenocarcinoma Zhou Ruiting, Li Wenxin, He Guiyuan, Huang Tingyuan, Zeng Fanjun.

Department of Respiratory Medicine, Yichang Central People's Hospital, Sichuan Province, Yichang 443003, China

Corresponding author: Zeng Fanjun, E-mail: 438864941@qq.com

Funding program: Yichang Medical and Health Science and Technology Project (A20-2-003)

【Abstract】 Fetal lung adenocarcinoma (FLAC) is a rare lung tumor, accounting for 0.1% to 0.5% of lung cancers, so named because its pathological appearance resembles fetal lung. According to their differences in histopathological and clinical features, FLAC is divided into two types, low-grade (L-FLAC) and high-grade (H-FLAC), the most notable differences between the two are the formation of mulberries and the expression of β -catenin and P53 Features. In recent years, the discovery of new gene mutations in FLAC has made its definition and classification more controversial, and also opened up a new path for the diagnosis and treatment of FLAC. This article reviews the evolution of the definition of FLAC, histomorphology, immunohistochemistry, molecular genetics, clinical features, treatment and prognosis, and discusses its tissue origin and possible molecular mechanisms.

【Key words】 Fetal lung adenocarcinoma; Low grade fetal lung adenocarcinoma; High grade fetal lung adenocarcinoma; Pulmonary blastoma; Diagnosis; Treatment

胎儿型肺腺癌 (fetal adenocarcinoma of the lung, FLAC), 因其由类似于胎儿肺的管状腺体构成而得名。FLAC 是肺腺癌中的一种罕见类型, 发病率仅占肺癌的 0.1% ~ 0.5%。关于 FLAC 的文献资料以小样本的病例报道为主, 缺乏系统性的综述。随着分子检测技术和方法的出现, 人们对 FLAC 的认识逐渐深入, 其定义和分型也不断更新, 但尚存争议。本文从 FLAC 的定义、组织病理学、分子遗传学、临床特征和诊断、治疗及预后等方面进行综述, 报道如下。

1 FLAC 的定义

早在 1945 年, Barnard 等报道了一类由间充质成分包绕上皮成分构成的、形似胎儿肺组织的肿瘤, 并将其命名为“肺内胚胎瘤”。1961 年, Spencer 将其命名为肺母细胞瘤 (pulmonary blastoma, PB)^[1]。20 世纪 80 年代, Kodama 等发现在 PB 中存在一些“异类”, 它们仅由排列整齐类似于胚胎的腺上皮细胞组

成, 缺乏间叶成分, 并于 1984 年首次将这类肿瘤命名为胎儿型肺腺癌 (FLAC)^[2]。1999 年, 世界卫生组织 (WHO) 将 FLAC 归类为肺腺癌的一种变异型; 但同时, 它仍被视作 PB 的一种亚型, 并被称为“上皮型肺母细胞瘤”。随后越来越多的研究者指出, 胎儿型肺腺癌的发病机制、临床表现、组织病理学和预后与 PB 不同^[3-4]。在 2011 年由国际肺癌研究协会、美国胸科学会和欧洲呼吸学会共同制定的国际多学科肺腺癌新分类将 FLAC 归为浸润性腺癌的变异型, 并进一步分为低级别 (low-grade fetal adenocarcinoma, L-FLAC) 和高级别 (high-grade fetal adenocarcinoma, H-FLAC) 2 类^[5]。但这种分类方式存在争议, Morita 等^[6]认为, 虽然 L-FLAC 和 H-FLAC 都具有胎儿肺样形态, 但二者在免疫组化和基因组学中的相似度并不高, 这表明它们可能是形态相似但起源不同的 2 种独立肿瘤, 而非分化程度不同的相关肿瘤。2015 年 WHO 肺癌分类中将 FLAC 作为肺腺癌的一

种独立亚型列出^[7]。对此,也有研究者持不同意见,他们认为 FLAC 只能作为一种形态学类型,因为各个研究中病例的免疫组化和基因突变特征较为分散。Zhang 等^[8]回顾性分析了我国 45 例 FLAC 病例,除 β -连环蛋白(β -catenin)外,未发现其他特征性或有诊断价值的标志物。笔者认为,过去关于 FLAC 的研究受限于样本量少,以及各独立研究中的方法学差异,可能不足以揭示 FLAC 特征性的分子遗传学改变。此外,过去的研究方法多限于免疫组化及单个基因的检测,准确率高但检测范围有限,随着全基因组测序等高通量检测技术的广泛应用,有望找到特征性的分子遗传学改变。与此同时,常规肺腺癌的基因突变(如 KRAS、EGFR 等)在 FLAC 病例中极少出现,并且 FLAC PD-L1 和 PD-1 表达低,对免疫治疗反应差,从基因诊断和治疗 2 个方面来看,将 FLAC 归为肺腺癌的一种独立亚型是合适的。

2 FLAC 的病理学特征

FLAC 瘤体通常孤立、边界清楚且多为周围型,偶有肺门支气管受累^[9];切面呈白色或棕褐色,可伴出血或囊性变;镜下可见癌组织由复杂的、多分支的管状腺体构成,其内衬富含糖原的、无纤毛的柱状或立方状细胞,类似于胎儿肺小管;胞质透明,呈嗜酸性,胞核透亮,可见特征性的核上或核下空泡^[10-11]。L-FLAC 以低度核异型性和“桑葚体”的形成特征,“桑葚体”是指在腺体基底部或腔面上,由鳞状细胞样细胞形成的实性球体。H-FLAC 则缺乏“桑葚体”形成,并且具有明显的核异型性,核仁明显,核分裂相多见^[12]。L-FLAC 通常为纯组织学模式。最近,Liu 等^[13]和 Xiong 等^[14]各自报道了 1 例混有肺原位腺癌的 L-FLAC 和 1 例混有大细胞神经内分泌癌成分的 L-FLAC,这是目前为止仅有的例外。相比之下,H-FLAC 通常具有至少 50% 的胎儿肺形态,同时瘤体中也存在贴壁型、微乳头状和实心型等其他常见的肺腺癌类型,甚至混有非肺癌类型(如肝样腺癌等)^[12,15]。在免疫组化特征上,L-FLAC 和 H-FLAC 最显著的差别在于 β -catenin 和 P53 的表达。L-FLAC 存在 β -catenin 的异常核/质表达,这一特征在 P53 低表达的肿瘤“桑葚体”中更明显;H-FLAC 则与传统肺腺癌相似, β -catenin 主要表达于细胞膜,且通常过度表达 P53^[12]。此外,H-FLAC 中也表达甲胎蛋白和磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3,这些免疫组化特征可用于 H-FLAC 的辅助诊断^[10]。

3 FLAC 的分子遗传学特征

3.1 EGFR、KRAS 常规肺腺癌的 EGFR 突变频率为 32% ~ 64%,KRAS 突变频率为 13%^[16],FLAC 中 KRAS 和 EGFR 的突变率非常低。这些常规肺腺癌中的主要驱动基因突变似乎与 FLAC 无关,提示 FLAC 是一种具有独特分子特征的、独立的肺腺癌亚型^[9]。

3.2 P53 H-FLAC 存在 P53 基因的过度表达,其较高的突变频率与常规肺腺癌相似;而 L-FLAC 的 P53 低表达,有报道称 L-FLAC 良好预后可能与其低 P53 基因突变频率相关^[6,12]。H-FLAC 与 L-FLAC 的 P53 基因的差异表达是鉴别二者的重要依据。

3.3 β -catenin Wnt 信号通路与许多肿瘤的发生密切相关,Wnt 信号通路的激活导致转录因子 β -catenin 移位至细胞核调

控靶基因表达。在正常情况下,腺瘤性息肉蛋白(adenomatous polyposis coli protein, APC)会降解多余的 β -catenin。 β -catenin 或 APC 的突变可导致 β -catenin 在核内积累,这将激活癌基因如 c-myc 和细胞周期蛋白 D1^[17]。Nakatani 等^[18]发现大多数 L-FLAC 在 β -catenin 基因的第 3 个外显子磷酸化位点上存在突变,该突变会干扰 β -catenin 的降解,导致其在细胞核/质中积累。而在 β -catenin 野生型的 L-FLAC 病例中, β -catenin 的细胞核/质表达异常可能由 APC 或 PTEN 的突变失活引起。同时,在上述研究中,H-FLAC 病例 β -catenin 基因均未突变。此外, β -catenin 的突变在普通肺癌中少见^[12,19],因此, β -catenin 基因突变可以作为 L-FLAC 的诊断工具。

3.4 DICER1 DICER1 编码来自 RNase III 家族的核糖核酸内切酶,在微小 RNA 生产中起重要作用^[20]。DICER1 基因突变导致机体易患各种肿瘤,称为 DICER1 综合征。Wu 等^[21]报道了 1 例 DICER1 突变(T1180*)携带者患有 L-FLAC、Sertoli-Leydig 细胞瘤和家族性多结节性甲状腺肿。随后,在 Li 等^[10]研究中发现 4 例 L-FLAC 病例均存在 DICER1 突变,这表明 L-FLAC 可能是 DICER1 综合征的具体表现之一,并且 DICER1 突变可作为诊断 L-FLAC 的分子标志物之一。

此外,Caruso 等^[22]在肝癌相关研究中发现 DICER1 突变和 β -catenin 突变之间存在显著关联,这 2 种突变可能在肝脏肿瘤发生中具有协同作用。在 Wu 等^[21]和 Li 等^[10]报道的 DICER1 突变的 L-FLAC 案例中也存在 β -catenin 突变,但二者对 L-FLAC 的发生是否有协同作用,还需要进一步的研究来揭示。

3.5 TSC2 结节性硬化症复合亚基 2(tuberous sclerosis 2, TSC2)是一种抑癌基因,Fu 等^[23]通过二代测序在 1 例 H-FLAC 中发现 BRCA2 和 TSC2(F408V)2 个基因突变,随后又有研究者在 L-FLAC 病例样本中检测到另一个 TSC2(R1032*)突变^[10]。根据 Jozwiak 等^[24]的研究,TSC2 突变可能会消除其抑制 Wnt/ β -catenin 通路的能力,这表明 TSC2 和 β -catenin 突变可以协同激活 L-FLAC 中的 Wnt/ β -catenin 通路。由于 β -catenin 突变广泛存在于多种肿瘤之中,相比之下,TSC2 的突变共存对 L-FLAC 诊断更具特异性。

3.6 KMT2C PARP 是一种 DNA 修复酶,PARP 抑制剂可抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复,增强肿瘤细胞 DNA 对损伤因素的敏感性,尤其在 BRCA 基因突变导致的同源重组修复缺陷的细胞中效果显著^[25]。Chang 等^[26]研究发现,KMT2 突变在非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)中频繁发生,其高突变负荷和低生存率相关,并且 KMT2C/D 突变会提高 NSCLC 对 PARP 抑制剂的敏感性,这表明高频 KMT2C/D 突变可作为 NSCLC 和其他 BRCA 突变罕见的癌症 PARP 抑制剂治疗中的生物标志物。Suzuki 等^[11]在对 16 例 H-FLAC 样本的全外显子基因测序中发现,KMT2C 呈现出较高突变率(6/16),由此,推测 PARP 抑制剂具有治疗 KMT2C 基因突变的、包括 H-FLAC 在内的 NSCLC 的潜能。

3.7 MYCN MYCN 是原癌基因 MYC 家族的成员。它编码转录因子 MYCN,协调胚胎发育的基本过程。Li 等^[10]和 Zhang 等^[2]先后在 L-FLAC 中发现了 MYCN 的错义突变,提示这种错

义变体可能与 L-FLAC 的发展有关,表明 MYCN 也可以作为 L-FLAC 辅助诊断的分子标志物。

4 FLAC 的临床特征和诊断

FLAC 发病率占原发性肺部肿瘤的 0.1% ~ 0.5%, 病死率低于 15%, 发病年龄高峰在 30 ~ 50 岁^[27-28]。本病无特异性临床表现, 25% ~ 40% 的患者表现为无症状起病, 大多数病例是通过胸片偶然发现而诊断。咳嗽、胸闷胸痛是最常见的症状, 也有咯血、呼吸困难、盗汗的报道, 罕有胸腔积液^[8, 28-29]。影像学表现也无明显特异性, 常见位于周边界限清楚的膨胀性肿块, 大小为 2 ~ 12 cm, 具有周边放射不透性, 其内可存在液化坏死区, 很少累及周围肺实质, 无明显空气支气管征^[30-31]。L-FLAC 和 H-FLAC 有不同的临床特征。L-FLAC 属低度恶性肿瘤, 多见于无吸烟史的中青年女性, 确诊时常处于 I ~ II 期^[2]。H-FLAC 多见于有重度吸烟史的中老年男性患者, 2 项关于 H-FLAC 的大型研究数据显示, 男女比例为 33:3 (92% 为男性), 吸烟率为 93%^[6]。相较于 L-FLAC, H-FLAC 恶性程度较高。确诊时常已出现区域淋巴结或远处转移, 目前已有 H-FLAC 卵巢、眼睛和皮肤转移的病例报道^[32-33]。FLAC 的诊断主要依据术后切片病理学形态特征和免疫组化特征, 术前很难做出明确诊断^[8, 31]。部分 H-FLAC 瘤体中混合其他组织学类型, 根据 WHO 规定, 当胎儿组织占优势 (>50%) 时可诊断为 H-FLAC。值得注意的是, 有报道称约 20% 的 H-FLAC 合并高级别神经内分泌癌, 因此在诊断 H-FLAC 的同时也应警惕高级别神经内分泌癌^[30]。

5 FLAC 的治疗及预后

手术治疗仍然是 FLAC 的标准治疗方式, 手术方式以根治性肺叶切除加淋巴结清扫为主, 亚肺叶切除在 FLAC 的安全性和有效性上尚缺乏足够证据。I ~ II 期 L-FLAC 常单用手术治疗, 辅助放疗和化疗对早期 L-FLAC 疗效甚微, 通常用于 H-FLAC 及较为晚期患者的治疗, 然而目前尚无标准或推荐的化疗方案, 现已报道的进行化疗的 FLAC 病例多数选择以铂类为基础的化疗方案^[8, 34]。多项研究表明, 术前新辅助化疗可降低肿瘤分期^[35-36]。有研究报道 1 例 T₃N₀M₀ 患者接受了 3 个周期的依托泊苷联合顺铂方案治疗后, 计算机断层扫描评估该患者的肿瘤缩小了 12%^[35]。Li 等^[10]报道 1 例 L-FLAC 多灶性骨转移 (pT_{2a}N₂M_{1c}) 的患者接受了姑息性化疗, 随访期内未发现疾病进展。上述研究表明, 辅助化疗可使 H-FLAC 和晚期 L-FLAC 患者明显获益, 因此, 在有条件的情况下可选择手术联合化疗来延长患者生存期。目前尚无免疫治疗和靶向治疗有效的报道, Suzuki 等^[11]对 16 例 H-FLAC 患者进行外显子测序, 结果显示 PD-L1 表达和肿瘤突变负荷率较低, 表明 H-FLAC 对免疫治疗反应差。根据上述 FLAC 的分子遗传学特征, 推断 KMT2C、DICER1 和 TSC2 可能是 FLAC 的潜在治疗靶点, PARP 抑制剂可能是潜在的治疗 FLAC 的靶向药物。

FLAC 的不良预后因素包括淋巴结转移和肿瘤复发, 肿瘤的大小可否作为不良预后因素一直存在争议。第 8 版 UICC TNM 分类中强调以肿瘤的侵袭性而不是肿瘤大小来评估 T 分期^[37]。然而, 目前尚无 FLAC 肿瘤大小与其预后相关性的研

究。Suzuki 等^[5]研究表明, H-FLAC 的存活率显著低于除微乳头状亚型外的所有其他组织学亚型, 不仅如此, 混合高级别胎儿型成分 (>5%) 的其他类型肺癌的 5 年生存率也相对较低, 因此, Suzuki 等指出即使胎儿型成分不占优势, 病理医师也需报告其存在, 因为这种组织成分对患者预后有着非常大的影响。相比之下, L-FLAC 预后良好, 其 5 年总生存率可达 80%^[2]。

6 小结与展望

目前对于 FLAC 的各项研究存在病例数少、诊断及分类标准不统一等问题, 但这些研究也提供了关于 FLAC 的一些重要信息, 同时也明确了 FLAC 后续的研究方向, 通过免疫组化和全基因组测序等方法高效率地检测肿瘤存在的基因突变和特异性标志物, 有助于明确 FLAC 的起源、分类和发病机制, 找到合适的靶向基因, 从而进一步实施个体化、针对性治疗。

参考文献

- [1] Tsamis I, Chachali SP, Gomatou G, et al. Pulmonary blastoma: a comprehensive overview of a rare entity [J]. *Adv Respir Med*, 2021, 89 (5): 511-519. DOI: 10.5603/ARM. a2021. 0085.
- [2] Zhang S, Yin H, Zhang J, et al. Novel genetic characteristics in low-grade fetal adenocarcinoma of the lung [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12 (20): 2789-2795. DOI: 10.1111/1759-7714. 14126.
- [3] Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours [J]. *Eur Respir J*, 2001, 18 (6): 1059-1068. DOI: 10.1183/09031936. 01. 00275301.
- [4] Geisinger KR, Travis WD, Perkins LA, et al. Aspiration cytomorphology of fetal adenocarcinoma of the lung [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 134 (6): 894-902. DOI: 10.1309/AJCP4T5SWATQLKTQ.
- [5] Suzuki M, Nakatani Y, Ito H, et al. Pulmonary adenocarcinoma with high-grade fetal adenocarcinoma component has a poor prognosis, comparable to that of micropapillary adenocarcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31 (9): 1404-1417. DOI: 10.1038/s41379-018-0057-z.
- [6] Morita S, Yoshida A, Goto A, et al. High-grade lung adenocarcinoma with fetal lung-like morphology: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 17 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37 (6): 924-932. DOI: 10.1097/PAS. 0b013e31827e1e83.
- [7] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (9): 1243-1260. DOI: 10.1097/JTO. 0000000000000630.
- [8] Zhang TM, Lu BH, Cai YR, et al. Well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung: clinicopathologic features of 45 cases in China [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11 (3): 1587-1598. DOI: 10.53347/rid-69234.
- [9] Ricaurte LM, Arrieta O, Zatarain-barrón ZL, et al. Comprehensive review of fetal adenocarcinoma of the lung [J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2018, 9: 57-63. DOI: 10.2147/LCTT. S137410.
- [10] Li Y, Xi SY, Yong JJ, et al. Morphologic, immunohistochemical, and genetic differences between high-grade and low-grade fetal adenocarcinomas of the lung [J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45 (11): 1464-1475. DOI: 10.1097/PAS. 0000000000001744.
- [11] Suzuki M, Kasajima R, Yokose T, et al. Comprehensive molecular analysis of genomic profiles and PD-L1 expression in lung adenocar-

- cinoma with a high-grade fetal adenocarcinoma component[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10 (3) : 1292-1304. DOI: 10. 21037/tlcr-20-1158.
- [12] Zhang J, Sun J, Liang XL, et al. Differences between low and high grade fetal adenocarcinoma of the lung: a clinicopathological and molecular study[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (7) : 2071-2078. DOI: 10. 21037/jtd. 2017. 07. 14.
- [13] Liu S, Wang J, Luo X, et al. Coexistence of low-grade fetal adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ of the lung harboring different genetic mutations: A Case Report and Review of Literature[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:6675-6680. DOI:10. 2147/OTT. S260993.
- [14] Xiong X, Ruan S, Zhang C, et al. Combined large cell neuroendocrine carcinoma of the lung associated with low-grade fetal adenocarcinoma without β -catenin mutation: a case report [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2021, 14(12) :1160-1166. DOI: 10. 26226/morressier. 596dfd57d462b8029238785a.
- [15] Kohama T, Sakamoto T. High-grade fetal lung adenocarcinoma with hepatoid adenocarcinoma component [J]. *Kyobu Geka*, 2020, 73 (11) : 920-923.
- [16] Zhao Y, Pan Y, Cheng C, et al. EGFR-mutant lung adenocarcinoma harboring co-mutational tumor suppressor genes predicts poor prognosis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146 (7) : 1781-1789. DOI: 10. 1007/s00432-020-03237-3.
- [17] Albrecht LV, Tejeda-munoz N, De Robertis EM. Cell biology of canonical Wnt signaling[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2021, 37:369-389. DOI:10. 1146/annurev-cellbio-120319-023657.
- [18] Nakatani Y, Masudo K, Miyagi Y, et al. Aberrant nuclear localization and gene mutation of beta-catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: up-regulation of the Wnt signaling pathway may be a common denominator for the development of tumors that form morules[J]. *Mod Pathol*, 2002, 15 (6) : 617-624. DOI: 10. 1038/modpathol. 3880575.
- [19] Sekine S, Shibata T, Matsuno Y, et al. Beta-catenin mutations in pulmonary blastomas: association with morule formation [J]. *J Pathol*, 2003, 200(2) :214-221. DOI:10. 1002/path. 1352.
- [20] Caroleo AM, De Ioris MA, Boccuto L, et al. DICER1 syndrome and cancer predisposition: From a rare pediatric tumor to lifetime risk[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 614541. DOI: 10. 3389/fonc. 2020. 614541.
- [21] Wu Y, Chen D, Li Y, et al. DICER1 mutations in a patient with an ovarian Sertoli-Leydig tumor, well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung, and familial multinodular goiter [J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(11-12) :621-625. DOI:10. 1016/j. ejmg. 2014. 09. 008.
- [22] Caruso S, Calderaro J, Letouzé E, et al. Germline and somatic DICER1 mutations in familial and sporadic liver tumors[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4) :734-742. DOI:10. 1016/j. jhep. 2016. 12. 010.
- [23] Fu Y, Wu Q, Su F, et al. Novel gene mutations in well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung in the next generation sequencing era[J]. *Lung Cancer*, 2018, 124: 1-5. DOI: 10. 1016/j. lungcan. 2018. 07. 016.
- [24] Jozwiak J, Kotulska K, Grajkowska W, et al. Upregulation of the WNT pathway in tuberous sclerosis-associated subependymal giant cell astrocytomas[J]. *Brain Dev*, 2007, 29(5) :273-280. DOI:10. 1016/j. braindev. 2006. 09. 009.
- [25] Zatreanu D, Robinson HMR, Alkhatib O, et al. Pol θ inhibitors elicit BRCA-gene synthetic lethality and target PARP inhibitor resistance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1) :3636. DOI: 10. 1038/s41467-021-23463-8.
- [26] Chang A, Liu L, Ashby JM, et al. Recruitment of KMT2C/MLL3 to DNA damage sites mediates DNA damage responses and regulates PARP inhibitor sensitivity in cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (12) :3358-3373. DOI:10. 1158/0008-5472. CAN-21-0688.
- [27] Kishikawa S, Hayashi T, Saito T, et al. Distinct properties of pure- and mixed-type high-grade fetal lung adenocarcinomas by genetic profiling and transcription factor expression [J]. *Virchows Arch*, 2022, 480 (3) :609-619. DOI:10. 1007/s00428-021-03247-7.
- [28] Lu XF, Zhou GQ, Hu W, et al. High-grade fetal adenocarcinoma of the lung with abnormal expression of alpha-fetoprotein in a female patient: Case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (7) : e24634. DOI:10. 1097/MD. 00000000000024634.
- [29] Patnayak R, Jena A, Rukmangadha N, et al. Well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung in an adult male: report of an unusual tumor with a brief review of literature[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(2) :419-421. DOI:10. 4103/0973-1482. 136677.
- [30] Suzuki M, Yazawa T, Ota S, et al. High-grade fetal adenocarcinoma of the lung is a tumour with a fetal phenotype that shows diverse differentiation, including high-grade neuroendocrine carcinoma: a clinicopathological, immunohistochemical and mutational study of 20 cases[J]. *Histopathology*, 2015, 67(6) :806-816. DOI:10. 1111/his. 12711.
- [31] Hakiri S, Fukui T, Tsubouchi H, et al. Well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung: positron emission tomography features and diagnostic difficulties in frozen section analysis-a case report[J]. *Surg Case Rep*, 2020, 6(1) :152. DOI:10. 1186/s40792-020-00910-0.
- [32] Chao SC, Lee JY. Well-differentiated fetal adenocarcinoma presenting with cutaneous metastases [J]. *Br J Dermatol*, 2004, 150 (4) : 778-780. DOI:10. 1111/j. 0007-0963. 2004. 05877. x.
- [33] Huysentruyt CJ, Vandevijver NM, Jan van Suylen R, et al. Adenocarcinoma of the fetal lung-type metastatic to the ovary[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2010, 29 (4) : 339-340. DOI: 10. 1097/PGP. 0b013e3181ceef74.
- [34] Atoini F, Ouarssani A, Elmejereb C, et al. A well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung with early local recurrence after limited resection[J]. *Thorac Cancer*, 2011, 2(3) :123-127. DOI:10. 1111/j. 1759-7714. 2011. 00047. x.
- [35] Lkhoyaali S, Boutayeb S, Ismaili N, et al. Neoadjuvant chemotherapy in well-differentiated fetal adenocarcinoma: a case report [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7:283. DOI:10. 1186/1756-0500-7-283.
- [36] Giusti R, Iacono D, Ida P, et al. Multidisciplinary approach to fetal adenocarcinoma of the lung: A case report [J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(1) :97-100. DOI:10. 1111/1759-7714. 12022.
- [37] Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, et al. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8 (7) : 709-718. DOI:10. 21037/qims. 2018. 08. 02.