

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.024

两型细支气管腺瘤临床病理学对比研究

刘敏,姜忠敏,张立东,孙雅静[△]
(天津市第五中心医院病理科 300450)

[摘要] **目的** 探讨两型细支气管腺瘤(BA)的临床特征、组织病理学特点、免疫表型及鉴别诊断。**方法** 收集该院于2019年3月至2020年3月收治的2例BA患者的临床资料,分析其临床和影像学特征、组织病理学特点、免疫表型及鉴别诊断等。**结果** 2例患者均为女性,年龄分别为64岁和69岁,病灶最大径分别为10 mm和71 mm;例1镜下肿瘤显示双层结构和乳头状结构,富于纤毛细胞和黏液细胞,细胞表达CK7、NapsinA和癌胚抗原(CEA),弱表达TTF-1,黏液染色[阿利新蓝-过碘酸雪夫(AB-PAS)染色]阳性,诊断为近端型BA;例2镜下肿瘤双层结构不明显,缺乏纤毛细胞和黏液细胞,细胞表达CK7、NapsinA、CEA和TTF-1,AB-PAS染色阴性,诊断为远端型BA。**结论** 两型BA属于同一类病变家族,主要区别在于黏液细胞和纤毛细胞占腔面细胞的比例。BA是一种罕见的肺良性肿瘤,易与癌混淆。

[关键词] 细支气管腺瘤;组织病理学;免疫表型;远端型;近端型;鉴别诊断
[中图法分类号] R734.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3526-05

Clinicopathological contrast study of two types of bronchiolo adenoma

LIU Min, JIANG Zhongmin, ZHANG Lidong, SUN Yajing[△]
(Department of Pathology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features, histopathological features, immunophenotypes and differential diagnosis of two types of bronchiole adenomas (BA). **Methods** Clinical data of two BA patients admitted to this hospital from March 2019 to March 2020 were collected. Their clinical and imaging features, histopathological features, immunophenotypes and differential diagnosis were analyzed. **Results** Two patients were female, aged 64 and 69 years old, the lesion diameters were 10 mm and 71 mm respectively. Microscopically, the lesion of case 1 showed a double-layered cellular structure and a papillary structure, rich in ciliated cells and mucous cells, expressing CK7, NapsinA and CEA, weakly expression TTF-1. AB-PAS staining was positive. Finally, the case 1 was pathologically diagnosed as BA of proximal type. The lesion of case 2 lack of double-layered cellular structure and papillary structure, lack of cavity surface ciliated cells and mucous cells, expressing CK7, NapsinA, CEA and TTF-1. AB-PAS staining was negative. Finally, the case 2 was pathologically diagnosed as BA of distal type. **Conclusion** The BA of proximal type and distal type belong to the same pathological type. The main difference lies in the proportion of mucous cells and ciliated cells in the luminal surface. BA is a rare benign tumor of the lung, which is easily confused with cancer.

[Key words] bronchiolar adenoma; histopathology; immunophenotype; distal type; proximal type; differential diagnosis

细支气管腺瘤(bronchiolar adenoma,BA)是新近认识的少见肺部肿瘤,至今国内外报道仅40余例,单个研究的大样本为15例^[1],主要发生于东亚人群,组织学分为近端型和远端型^[2],非常容易与腺癌相混淆。本研究通过对收治的2例BA患者的临床特征、组织病理学特点和免疫表型等进行回顾性分析,查阅相关文献,以提高对该肿瘤的认识,避免现实工作中出现误诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2019年3月至2020年3月收治的2例BA患者的临床资料。例1患者,女,64岁,体检发现右肺结节入院。例2患者,女,69岁,入院前1月余开始出现咳嗽咳痰,痰为白色黏痰,无胸闷气短、呼吸困难。

1.2 方法

所有标本均经10%中性甲醛固定、常规脱水、石蜡包埋、苏木素-伊红(HE)染色、免疫组织化学和特殊染色。总结其临床和影像学资料,观察大体和镜下特征:包括肿瘤大小、颜色和质地、肿瘤细胞类型、组织学结构、间质特征及其他。所用抗体主要购自北京中

杉金桥公司,包括 TTF-1、NapsinA、CK7、癌胚抗原(CEA)、EMA、P63、P40、Ki-67 等,所有步骤根据抗体说明书和实验室规范进行操作,设立阳性和阴性对照。

2 结 果

2.1 临床资料

例 1 患者,CT 显示右肺下叶胸膜下软组织密度结节影(图 1A),最大径约 10 mm,结节呈不均匀强化(延迟 30 s、120 s CT 值分别为 66、69 HU)。实验室检查均在正常范围内,腰部局部麻醉下接受右肺结节楔形切除术加淋巴结清扫(第 2~4 组和第 7 组)。例 2 患者,CT 显示左肺上叶及下叶多发“菜花样”软组织肿块,部分融合,最大径约 71 mm,CT 值约 36 HU,增强后呈中度明显强化,CT 值最大增幅约 60 HU,与胸膜分界不清,未见肿大淋巴结影,提示左肺多发占位性病变(图 1B、C)。实验室检查:癌胚抗原(8.00 ng/mL)和非小细胞肺癌相关抗原(3.31 ng/mL)轻度增高,其余均在正常范围内,局部麻醉下在超声引导下左肺肿块穿刺活检。

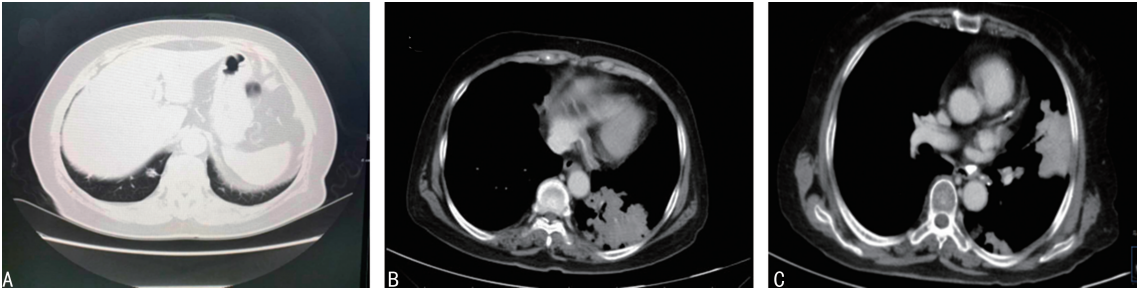
2.2 大体特征

例 1 患者楔形肺组织一块,大小 7.0 cm×5.0 cm×2.5 cm,吻合口长 8.5 cm,距吻合口 0.5 cm 见一质地稍韧的区域,大小约 1.0 cm×0.8 cm×0.7 cm,与周围分界尚清,另送(第 2~4 组和第 7 组)

淋巴结;例 2 灰白色穿刺组织 2 条,长 0.8 cm 和 1.5 cm,直径 0.1 cm。

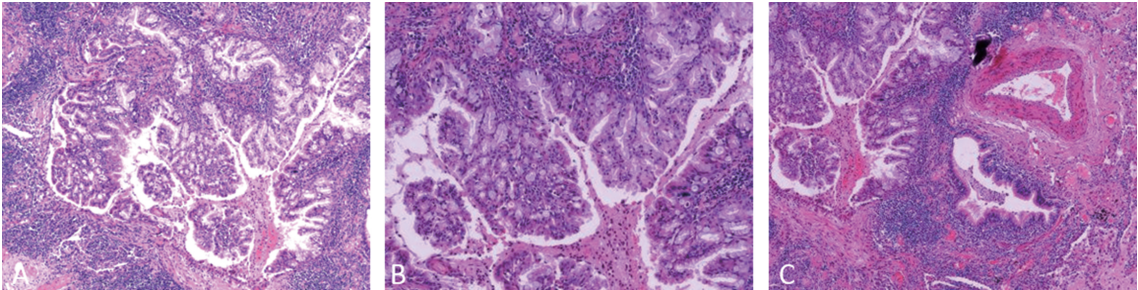
2.3 镜下所见

例 1 患者肿瘤由黏液细胞、纤毛细胞及基底细胞形成双层乳头状结构,黏液细胞和纤毛细胞位于腔面,基底细胞位于外层。细胞形态温和、无异型性,未见核分裂像及坏死,局部腺腔囊性扩张并充满黏液,间质可见纤维组织增生及淋巴细胞浸润,周围可见细支气管和小动脉(图 2);免疫组织化学(图 3、4A):腔面细胞 CK7、EMA、NapsinA 和 CEA 阳性,TTF-1 部分弱阳性,CDX-2、Villin 和 Vim 阴性,基底细胞 P40、P63 和 CK5/6 阳性,Ki-67 低表达(<5%),黏液染色[阿利新蓝-过碘酸雪夫(AB-PAS)染色]阳性(图 5A),最终病理学诊断:BA(近端型),第 2~4 组和第 7 组淋巴结呈反应性增生(分别为 0/10 和 0/4)。例 2 患者镜下肿瘤细胞主要由Ⅱ型肺泡上皮细胞和 Clara 细胞构成,散在少许黏液细胞、纤毛细胞,构成腺样结构,部分腺腔形态不规则,腺腔内可见脱落的微乳头,并见筛状及微乳头结构,间质扩张、疏松水肿,并见纤维母细胞增生、炎性细胞浸润(图 6),免疫组织化学(图 3、4B):腔面细胞 TTF-1、CK7、NapsinA、CEA 阳性,基底细胞 P40、P63 和 CK5/6 阳性,CK20 阴性,Ki-67 热点区约 10%,AB-PAS 染色阴性(图 5B),最终病理学诊断:BA(远端型)。



A:例 1 右肺下叶软组织密度结节影;B:例 2 左肺上叶“菜花样”软组织肿块,最大径 71 mm;C:例 2 左肺下叶占位呈融合状态。

图 1 影像学检查图像



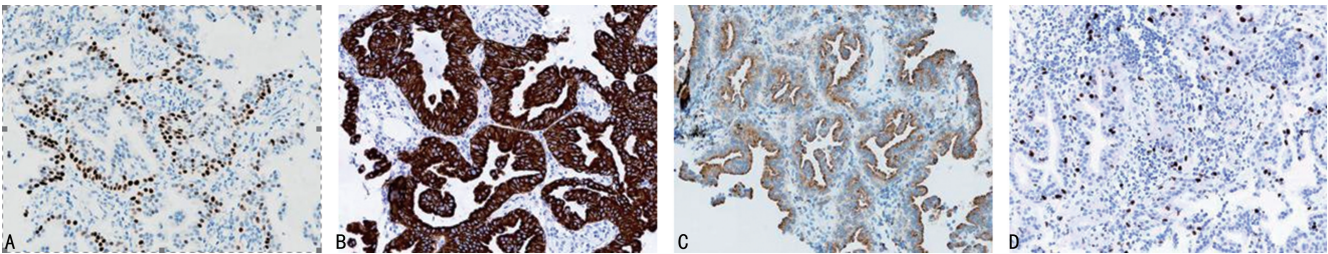
A:肿瘤与周围分界清楚,以乳头状生长方式为主;B:肿瘤细胞由大量黏液细胞、纤毛细胞及基底细胞构成双层乳头状结构;C:肿瘤周边可见细支气管和小动脉。

图 2 近端型 BA 病理镜下表现(HE,×100)

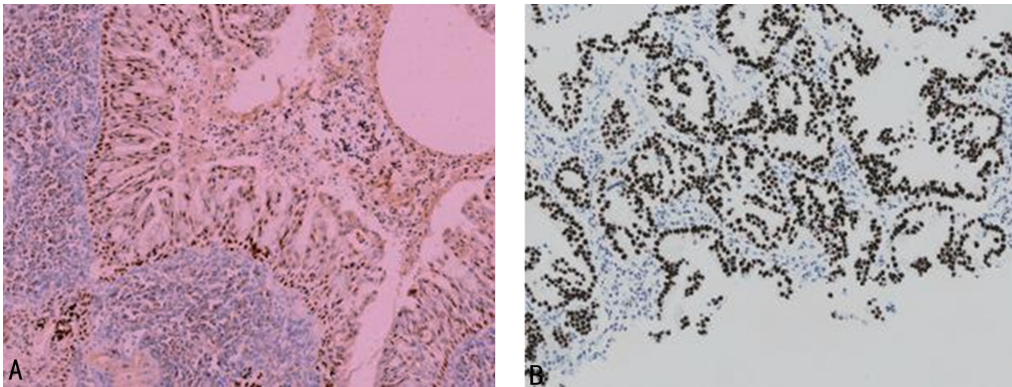
2.4 随访

2 例随访至 2020 年 12 月均未见复发转移。例 2 患者由于病变广泛,若选择手术,切除范围大将严重

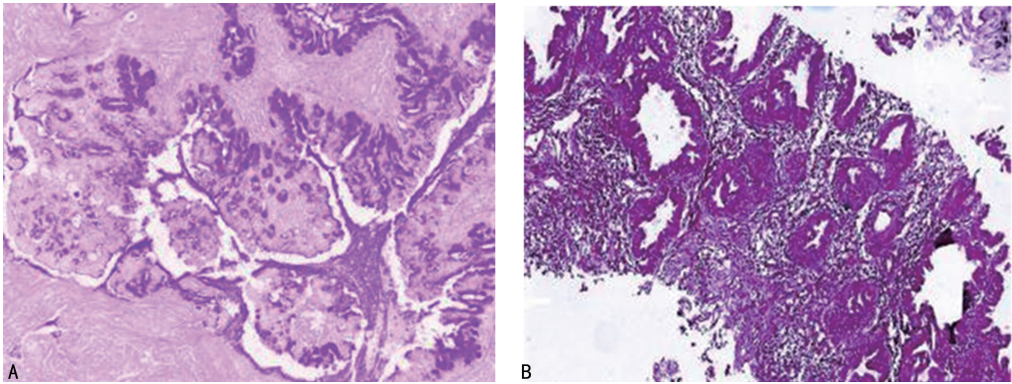
影响生存质量,患者最终选择保守治疗(中药治疗),随访实验室检查肿瘤标记物 CEA 轻微升高(12.47 ng/mL),CT 显示肿瘤较之前未见明显变化。



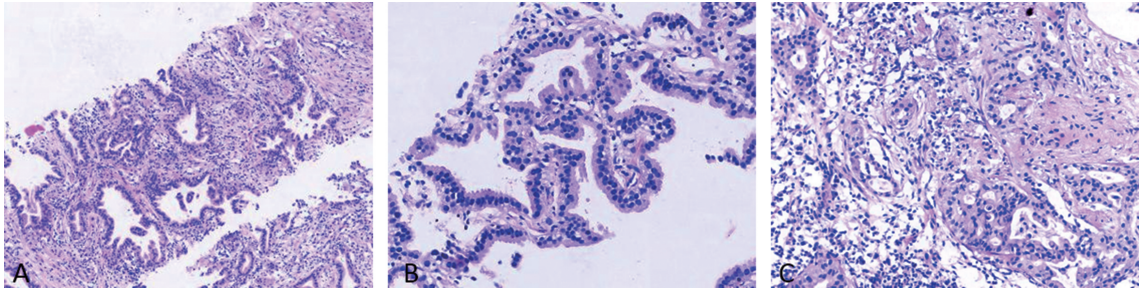
A:P63;B:CK7;C:NapsinA;D:Ki-67。
图 3 远端型 BA 标记物 P63,CK7,NapsinA,Ki-67 的表达(免疫组织化学,×100)



A:近端型 BA TTF-1 显示部分纤毛细胞和基底细胞弱阳性;B:远端型 BA TTF-1 显示腔面细胞和基底细胞弥漫强阳性。
图 4 两型 BA 组织 TTF-1 表达比较(免疫组织化学,×100)



A:近端型 BA AB-PAS 染色显示细胞和细胞外黏液;B:远端型 BA AB-PAS 染色仅有极少量的腔面细胞阳性。
图 5 两型 BA 黏液染色比较(AB-PAS,×100)



A:肿瘤以腺样结构为主,腺腔形态不规则;B:肿瘤由非纤毛上皮(Ⅱ型肺泡上皮细胞、Clara 细胞)和外层的基底细胞构成双层结构;C:间质疏松水肿并见炎性细胞浸润,形成假浸润现象。

图 6 远端型 BA 病理镜下表现(HE,×200)

3 讨 论

BA 是新近提出的诊断名词,是一种发生在肺外周易与癌混肴的罕见肿瘤^[3],临床呈惰性,显示良性发病经过,目前文献报道较少,由于认识不足容易导致误诊。其突出组织学特征是具有双层结构^[4],包括外围的基底细胞和腔面的纤毛细胞、黏液细胞,各种

细胞成分比例不等。根据黏液细胞和纤毛细胞占腔面细胞的比例,将 BA 分为近端型和远端型,近端型又叫肺纤毛黏液结节乳头状肿瘤(ciliated muconodular papillary tumor,CMPT)。研究发现 BA 中存在驱动基因突变,与 BA 相关的基因改变有 BRAF、EGFR、KRAS、ALK、AKT 等^[5-9],表明该肿瘤是一种克

隆性病变,而非反应性或增生性病变。CHANG 等^[2]认为在远端型 BA 中 BRAF 的突变率高于近端型 BA,但 ZHENG 等^[8]的研究结果正好相反。目前为止,所有随访病例均未发现复发和转移,其生物学行为倾向良性,BA 发病机制及肿瘤性质尚需更多的病例进一步研究证实。下面将对两型 BA 从临床特征、组织病理学特点和免疫表型等方面进行对比分析。

对比两型的临床特点和影像学发现二者并无明显区别。两型 BA 均好发于中老年人,男女发病率无差异。一般无明显临床症状,常因体检无意发现,少数伴有咳嗽、咳痰,血清 CEA 及其他实验室检查均在正常范围。影像学上肿瘤位于肺外周的肺实质内,单发、少数可融合生长,结节状或毛玻璃样,直径 1 cm 左右,无包膜、界限清楚,部分可见空洞病变。部分 BA 患者同时伴发同侧或对侧肺腺癌,表现为肺部多发结节,提示 BA 可能与肺腺癌在发病机制方面有一定相关性^[9-12],目前仅有 1 例多发 BA 的报道^[13],CT 显示 2 个毛玻璃结节(左肺下叶和右肺下叶各一,直径 1.5 cm)和双肺散在磨玻璃影,因病例有限尚需更多病例数进行研究。目前此类病变主要治疗方式为肺楔形切除,预后良好,系统性淋巴结清扫意义不大。

组织病理学方面,镜下两型 BA 均由纤毛细胞、基底细胞及黏液细胞组成,细胞形态温和、无异型性,未见核分裂像及坏死。3 种细胞按照不同比例构成双层结构:腔面主要由黏液细胞、纤毛细胞构成,外层由基底细胞构成,基底细胞可结节状增生并发生鳞化;两型 BA 间质疏松水肿,并见纤维母细胞增生、炎性细胞浸润,仔细观察会发现其中缺少粗大胶原纤维,故予以腺癌相鉴别。两型 BA 的主要区别在于黏液细胞和纤毛细胞占腔面的比例不同和肿瘤的生长模式,近端型 BA 腔面有丰富的纤毛细胞和黏液细胞,形成明显乳头状结构,肿瘤细胞沿乳头连续排列并向周围肺组织延伸,部分肿瘤也可以沿肺泡壁平坦生长,仅见局灶性微乳头,以发芽方式突入肺泡腔;局部囊性扩张并充满黏液形成明显的细胞外黏液湖,近端型 BA 中经常可以看到细支气管和小动脉,说明肿瘤与细支气管的关系非常密切。远端型 BA 腔面纤毛细胞和黏液细胞明显减少甚至缺如,由Ⅱ型肺泡上皮细胞和 Clara 细胞代替,缺乏明显的乳头状结构,肿瘤细胞沿肺泡壁贴壁生长或跳跃式生长,可见筛状、腺管样和微乳头结构,缺少细胞外黏液湖。

免疫表型及特殊染色方面,两型 BA 腔面细胞 CK7、NapsinA、CEA 阳性;基底细胞 P40、P63 和 CK5/6 阳性,显示连续的基底细胞层,这对诊断 BA 有重要价值,两型 BA 的 Ki-67 指数一般较低(<5%)。两型 BA 的主要区别在于甲状腺转录因子 TTF-1 的表达和 AB-PAS 染色。TTF-1 可表达于Ⅱ型肺泡细胞、Clara 细胞、细支气管细胞和基底细胞。本研究发现两型 BA 的基底细胞均表达 TTF-1,近端

型 BA 中只在少量的腔面细胞即纤毛细胞弱表达,而远端型 BA 腔面细胞呈强阳性表达,这与文献报道是一致的^[8]。AB-PAS 染色在近端型 BA 阳性,远端型 BA 缺少明确的纤毛细胞和黏液细胞,AB-PAS 染色阴性或仅有极少量的腔面细胞阳性。文献报道其他抗体如 MUC1 和 MUC5AC 可标记纤毛细胞和黏液细胞,CC10 可标记 Clara 细胞^[13]。

临床实践中近端型 BA 较易识别出纤毛细胞而作出良性病变的诊断,远端型 BA 腔面细胞缺乏黏液和纤毛细胞,基底细胞识别困难,极易误诊为恶性肿瘤,因此常需结合患者基本检查、影像学资料,借助免疫组织化学和特殊染色等综合判断。两型 BA 需与肺的多种良/恶性病变相鉴别。(1)黏液腺癌:近端型 BA 富于黏液细胞,肺泡腔内可见大量的细胞外黏液,在沿肺泡壁贴壁生长、缺乏乳头状结构时,极易与黏液腺癌相混淆,但黏液腺癌缺乏 BA 特有的纤毛细胞和双层结构。二者的治疗方式和预后明显不同,因此需仔细观察腔面细胞中是否存在纤毛细胞及是否具有双层结构;(2)腺泡型腺癌:BA 间质增宽形成类似浸润性腺癌的腺泡样外观,容易与腺泡型腺癌相混淆出现误诊。但 BA 中增宽的间质中缺少粗大的胶原纤维,主要由水肿和炎症浸润所致,需结合肿瘤细胞异型性、生长方式、核分裂像等情况综合进行判断;(3)原位腺癌:BA 与原位腺癌手术处理方式一样,远端型 BA 腔面细胞缺乏黏液和纤毛细胞,加上基底细胞识别困难,很难与原位腺癌鉴别,应仔细观察周围肺泡上皮细胞有无异型性,必要时借助免疫组织化学(P63、P40 和 CK5/6)帮助确诊;(4)黏液表皮样癌:二者在组织形态学非常相似,但发病年龄及发病部位均不同。黏液表皮样癌多见于年轻人,从支气管黏膜的黏液腺发展而来,缺乏纤毛细胞,不表达 TTF-1;(5)细支气管周围化生(peribronchiolar metaplasia, PBM):此病变发生于细支气管或小动脉周围,细胞成分、形态结构和免疫表型与 BA 有许多相同之处,但影像学上 PBM 常分布于各种炎症病变的背景中,几乎不形成一个明显的结节性病灶,组织结构较为单一,只有在显微镜下才能识别;(6)乳头状瘤:乳头状瘤发生于大的支气管腔内,具有明显的临床症状(如呼吸困难、肺不张等),而 BA 发生于肺外周组织,多无明显临床症状,结合其特点可予以鉴别^[14]。

综上所述,两型 BA 属于同一类病变家族,主要区别在于黏液细胞、纤毛细胞所占腔面的比例。近端型 BA 组织形态学分化上重现了近端细支气管结构,而远端型则重现了远端 BA 细支气管至末端肺泡结构。

参考文献

- [1] 高何,杜晓刘,陈春妮,等.细支气管腺瘤 15 例临床病理学观察[J].中华病理学杂志,2020,49

- (6):556-561.
- [2] CHANG J C, MONTECALVO J, LU S H, et al. Pulmonary ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) with classic and non-classic morphology: expanded morphologic and molecular spectrum of bilayered lesions with bronchiolar-type differentiation[J]. *Modern Pathol*, 2017.
 - [3] 王恩华. 细支气管腺瘤: 易与癌混淆的良性肿瘤[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(6): 425-432.
 - [4] CHANG J C, MONTECALVO J, BORSU L, et al. 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[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(8): 1010-1026.
 - [5] UDO E, FURUSATO B, SAKAI K, et al. Ciliated muconodular papillary tumors of the lung with KRAS/BRAF/AKT1 mutation[J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1): 62.
 - [6] TOSHIK I, KATAOKA A, KOJ I, et al. A molecular pathological study of four cases of ciliated muconodular papillary tumors of the lung[J]. *Pathol Int*, 2018, 68(6): 353-358.
 - [7] TAGUCHI R, HIGUCHI K, SUDO M, et al. A case of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive ciliated mucnodular papillary tumor (CMPT) of the lung[J]. *Pathol int*, 2017, 67(2): 99-104.
 - [8] ZHENG Q, LUO R, JIN Y, et al. So-called "non classic" ciliated muconodular papillary tumors: a comprehensive comparison of the clinical pathological and molecular features with classic ciliated muconodular papillary tumors[J]. *Hum Pathol*, 2018, 82: 193-201.
 - [9] ISHIKAWA M, SUMITOMO S, IMAMURA N, et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: report of five cases[J]. *J Surg Case Rep*, 2016, 2016(8): rjw144.
 - [10] 张默言, 宋朋, 赵亮, 等. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤的临床特征和外科治疗[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(6): 491-494.
 - [11] 祁飞, 王良哲, 夏春燕, 等. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤 5 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(7): 851-854.
 - [12] SHAO K, WANG Y, XUE Q, et al. Clinicopathological features and prognosis of ciliated muconodular papillary tumor[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1): 143.
 - [13] KATAOKA T, OKUDELA K, MATSUMURA M, et al. A molecular pathological study of four cases of ciliated muconodular papillary tumors of the lung[J]. *Pathol Int*, 2018, 68(6): 353-358.
 - [14] 王征, 王恩华, 刘东戈. 肺原发性黏液性上皮源性肿瘤的病理诊断与鉴别诊断[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(1): 1-6.

(收稿日期: 2021-03-20 修回日期: 2021-08-08)

(上接第 3525 页)

- Scoliosis short-term rehabilitation (SSTR) according to 'Best Practice' standards: are the results repeatable? [J]. *Scoliosis*, 2012, 7(1): 1-5.
- [11] SCHREIBER S, PARENT E C, MOEZ E K, et al. The effect of Schroth exercises added to the standard of care on the quality of life and muscle endurance in adolescents with idiopathic scoliosis: an assessor and statistician blinded randomized controlled trial: "SOSORT 2015 Award Winner" [J]. *Scoliosis*, 2015, 10(1): 24-35.
 - [12] BERDISHEVSKY H, LEBEL V A, BETTANY-SALTIKOV J, et al. Physiotherapy scoliosis-specific exercises: a comprehensive review of seven major schools[J]. *Scoliosis Spinal Disord*, 2016, 11(1): 20.
 - [13] BURGER M, COETZEE W, PLESSIS L Z D, et al. The effectiveness of Schroth exercises in adolescents with idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *S Afr J Physiother*, 2019, 75(1): 904.
 - [14] DUBOUSSET J. Comment to "The pathogenesis of idiopathic scoliosis: uncoupled neuro-osseous growth?" by R. W. Porter[J]. *Eur Spine J*, 2001, 10(6): 488-489.
 - [15] 邵为, 林涛, 孟怡辰, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者支具治疗与抑郁程度的相关性研究[J]. *第二军医大学学报*, 2019, 40(6): 619-623.

(收稿日期: 2021-03-13 修回日期: 2021-06-22)