

5 例细支气管腺瘤临床病理分析及文献复习

李晓玲, 陈红宝, 江文辉

关键词: 细支气管腺瘤; 临床病理; 术中冷冻; 预后

文献标志码: B 文章编号: 1672-4194(2024)04-0276-04

细支气管腺瘤(bronchiolar adenoma, BA)是一种起源于细支气管黏膜上皮的良性肿瘤,于 2018 年由 CHANG 等^[1]首先提出,依据肿瘤组织学表现及免疫表型特征分为近端型和远端型。2021 年,BA 被正式纳入第五版胸部 WHO 肿瘤分类中^[2]。随着对 BA 认识的不断深入,近年相关文献报道日益增多。在显微镜下,若 BA 呈现典型形态,则诊断相对容易,但当肿瘤表现出非典型形态,尤其是在术中冷冻切片过程中,诊断则较为棘手。本研究收集 5 例 BA 的临床资料,分析其病理特点和免疫表型,并复习国内相关文献,总结国内 BA 的临床病理特征,旨在提高临床及病理医师对 BA 的认识,从而减少误诊。

1 一般资料

1.1 临床资料 收集 2019 年 7 月—2023 年 12 月在龙岩市第二医院行手术切除且经病理明确诊断的 BA 患者 5 例,男性 2 例,女性 3 例,发病年龄 49~71 岁,年龄中位数为 68 岁;其中 1 例具有 2 个病灶,5 例患者共 6 个病灶。复习所有石蜡切片和免疫组织化学(组化)切片,对所有病例进行电话随访,随访截至 2024 年 4 月 15 日。

1.2 免疫组化检查 标本均经 10% 中性甲醛固定,脱水,石蜡包埋,4 μ m 厚切片。采用 H-E、免疫组化 EnVision 法染色,抗体包括 TTF-1、Napsin A、CK7、CK5/6、P40、P63(福州迈新生物技术开发有限公司)和 Ki-67(北京国药集团药业股份有限公司)。具体操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.3 结果

1.3.1 临床特点和随访 5 例患者中,1 例有吸烟史;1 例因干咳、1 例因胸闷和胸痛入院接受检查,其余 3 例于常规体检中被发现。6 个结节中,CT 扫描显示,3 个呈现磨玻璃样改变,3 个表现为实性结节。

6 个结节均位于右肺,其中右上肺 2 个,右中肺 1 个,右下肺 3 个。5 例患者均经外科手术切除,其中肺楔形切除 4 例,肺段切除 1 例(表 1)。5 例患者均获得随访,随访时间 5~58 个月,均无复发或转移。

1.3.2 病理检查 (1)肉眼检查:结节切面呈灰红色或灰褐色,质软或质中,与周围正常肺组织界限较清,肿瘤最大径为 0.3~1.0 cm。(2)术中冷冻检查:6 个结节中,描述性诊断为良性病变 4 个,原位腺瘤 1 个,浸润性腺瘤 1 个。(3)镜下表现:例 1 为近端型,内层细胞为乳头状黏液上皮和纤毛上皮,可见纤毛细胞性微乳头,部分基底细胞增生明显伴鳞状化生(图 1A)。例 2~例 4 的 4 个 BA 表现为外周型,双层结构明显,内层腺上皮呈立方形或柱状,核卵圆形,位于基底,胞质嗜酸性,部分腺上皮可见纤毛(图 1B),基底细胞呈扁平状或立方形,部分基底细胞明显增生,胞质空亮;例 2 间质纤维组织及中央瘢痕样组织胶原化明显,可见较多薄壁毛细血管。例 5 较为特殊,表现为远端型 BA 伴发肺微浸润性腺瘤,BA 位于中央,细胞形态温和且存在基底细胞(图 1C),交界处基底细胞逐渐消失(图 1D),上皮异型性增加,类似非典型腺瘤样增生过渡至原位腺瘤形态(图 1E),伴小灶微浸润。5 例紧邻结节周围均可见小动脉及正常细支气管(图 1F)。(4)免疫表型:BA 腔面细胞及基底细胞中 TTF-1(图 1G)和 CK7 呈阳性;Napsin A 腔面细胞呈阳性,基底细胞阴性;基底细胞 CK5/6、P40(图 1H)和 P63 均呈阳性,Ki-67 增殖指数均 $\leq 5\%$ 。

2 讨论

在第五版 WHO 胸部肿瘤分类中,BA 的 ICD-O 编码为 0,起源于细支气管黏膜上皮,与纤毛黏液结节乳头状肿瘤(ciliatedmuconodular papillary tumor of the peripheral lung, CMPT)并列,被定义为一种良性周围型肺肿瘤,这类肿瘤具有双层结构,由细支气管上皮细胞和连续的基底层细胞构成^[2]。BA 常因体检或其他疾病检查肺部时被发现,最常见的临床表现是咳嗽^[3-5],发病与是否吸烟无关。本研究

收稿日期: 2024-05-31

作者单位: 龙岩市第二医院 病理科,龙岩 364000

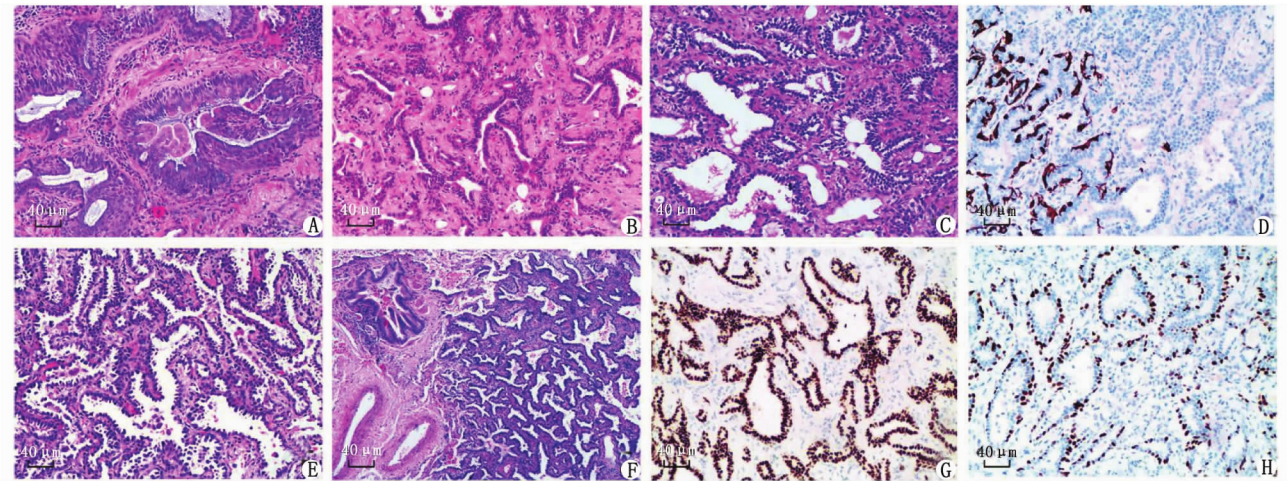
作者简介: 李晓玲,女,主治医师,医学硕士。Email: 704038681@qq.com

表 1 5 例肺 BA 的临床病理特征

Tab. 1 Clinicopathological features of 5 cases of pulmonary bronchiolar adenoma

病例	年龄/岁	性别	病史	吸烟	结节	部位	CT 表现	$d_{最大}/cm$	术中冷冻病理诊断	最终诊断
例 1	71	男	体检	有	结节 1	右上肺	磨玻璃影	0.8	良性病变	近端型 BA
例 2	53	男	体检	无	结节 2	右下肺	结节影	0.8	良性病变	远端型 BA
例 3	68	女	咳嗽	无	结节 3	右下肺	结节影	0.5	良性病变	远端型 BA
例 4	68	女	胸闷胸痛	无	结节 4	右上肺	磨玻璃影	0.3	良性病变	远端型 BA
					结节 5	右中肺	磨玻璃影	0.7	原位腺癌	远端型 BA
例 5	49	女	体检	无	结节 6	右下肺	结节影	1.0	浸润性腺癌	BA 伴微浸润性腺癌

BA:细支气管腺瘤。



BA:细支气管腺瘤。A:例 1,为近端型 BA,内层细胞由乳头状黏液上皮和纤毛上皮组成,可见纤毛细胞性微乳头,基底细胞增生明显伴鳞状化生;B:例 2,可见明显双层结构,内层部分腺上皮可见纤毛,基底细胞呈扁平状;C:例 5,典型 BA 位于中央,细胞形态温和,基底细胞明显,部分基底细胞胞质空亮;D:例 5,在交界处基底细胞逐渐减少至消失(CK5/6 染色显示,左侧基底细胞阳性,右侧未呈现染色);E:例 5,上皮异型性增加,表现为非典型腺瘤样增生或原位腺癌形态;F:BA 界限清楚,周围可见小动脉及正常细支气管结构;G:BA 腔面细胞及基底细胞中 TTF-1 阳性;H:基底细胞 P40 阳性。A~C、E、F 为 H-E 染色(×100);D、G、H 为 EnVision 染色(×100)。

图 1 肺 BA 的组织学形态和免疫表型

Fig. 1 Histological morphology and immunophenotype of lung bronchiolar adenoma

5 例患者中,4 例是在体检或因胸闷、胸痛而进行的检查中被偶然发现的,仅 1 例有吸烟史,与文献报道相符。BA 在 CT 上可呈现多种形态,包括实性结节、毛玻璃样或混合毛玻璃样结节,少数表现为囊肿,病变可有空泡、分叶及毛刺,钙化罕见^[6]。回顾和总结近年来国内 38 篇文献报道^[3-39],共收集 455 例 BA 患者,发病年龄 25~88 岁,60 岁以上多见,女性多见(63.1%,287/455)。本组 5 例患者中,女性占 60.0%(3/5)。BA 可发生于任何肺叶,多见于下叶。38 篇报道中,407 例具有详细部位记录,其中右下肺最多见,占 41.3%(168/407),其次为左下肺,占 30.7%(125/407)。本组 5 例患者共有 6 个结节,均位于右肺,右下肺占 50.0%(3/6)。

BA 通常位于肺外周,与支气管无关,无包膜,但界限清楚。组织学上,BA 具有独特的双层结构,包括腔面的上皮层及下方的基底细胞层,双层肿瘤细胞均形态温和,无异型性及核分裂象。腔面细胞

层可由多种细胞组成,包括黏液细胞、纤毛细胞、Clara 细胞和肺泡细胞。腔面细胞的多样性是由于细支气管的黏膜上皮成分从近端至远端是一个连续变化的谱系。形态学上,BA 可分为近端型和远端型,这种分类是基于黏液细胞和纤毛细胞在腔面细胞中所占的比例。然而,近端型和远端型之间的界限并不总是清晰可分,这种划分只是便于对 BA 的理解,临床上并不存在实际意义^[40]。基底细胞的存在是 BA 诊断的关键依据。黏液细胞和纤毛细胞含量中等以上者被归类为近端型,其中先前报道的 CMPT 就属于近端型^[41]。因上皮细胞成分更接近于远端的肺泡管,将黏液和纤毛细胞成分少甚至缺如的病例划分为远端型。BA 常与细支气管动脉束和细支气管相邻^[42],对 38 篇文献的回顾分析显示,多数报道支持 BA 位于细支气管周围的观点^[43]。本研究中,6 个 BA 病例的周围均观察到细支气管动脉和细支气管。BA 免疫表型:基底细胞 CK5/6、

P63 和 P40 阳性;而 TTF-1 和 CK7 在腔面细胞和基底细胞均有表达,Ki-67 较低。近端型和远端型的腔面细胞在免疫表型上略有区别,近端型腔面细胞通常少量表达 TTF-1,且染色较弱,而远端型常弥漫表达 TTF-1。目前,由于分子生物学技术的普遍应用,对 BA 的组织学观察均伴随着对其分子遗传学变化的检测与分析。通过回顾国内文献报道的病例,发现 *BRAF* 和 *EGFR* 基因的突变是 BA 最常见的分子遗传学改变,此外,还包括 *KRAS*、*HRAS*、*ALK* 等基因的突变^[5,7,17,19,21]。

随着对 BA 认识的逐渐深入,通过石蜡切片辅助免疫组化做出正确诊断已非难事,BA 的诊断难点在于术中冷冻切片的检查。本研究 6 个结节中,术中冷冻切片的诊断符合率仅为 60%。BA 术中冷冻诊断困难的 2 个主要原因是:首先,BA 术前 CT 扫描可能显示磨玻璃样改变,这与原位腺癌的表现相似;其次,术中冷冻切片中,基底细胞或腔面细胞的纤毛等关键诊断性线索可能不明显。通常,当切片见乳头状黏液样时,提示近端型 BA 的可能,因此远端型 BA 的误诊风险相对更高。2023 年,李少玲等^[19]对 174 例 BA 的术中冷冻检查进行了回顾性分析,冷冻和常规石蜡切片诊断不符合率为 23.0%(40/174),40 例中,90.0%(36/40)为远端型,其中 3 例因冷冻切片性质难以确定或误诊为恶性肿瘤而行扩大切除手术。术中过度诊断可能对患者造成不可逆伤害。因此,笔者认为,肿瘤细胞的异型性和组织学结构的差异性是最可靠依据。当术中冷冻切片难以明确性质时,建议先行描述性诊断,待术后石蜡切片及免疫组化结果再明确诊断。同年,郑波等^[44]通过对 19 例术中肺肿瘤疑难病例进行直接免疫组化染色法检查,即利用 CK5/6 和 P63 在冷冻切片中的表达情况来辅助术中冷冻病理的诊断,最终冷冻石蜡切片诊断符合比例为 17/19,其中 4 例明确诊断为 BA。可见,在单纯冷冻切片难以诊断的情况下,直接免疫组化染色显示出其应用价值,可显著提高 BA 诊断的准确性、灵敏度和特异度,降低误诊和漏诊的风险,显示出较高的可行性和诊断意义。

BA 的鉴别诊断主要包括:(1)浸润性腺癌,在术中冷冻切片过程中,BA 最常与浸润性腺癌相混淆。鉴别的关键在于细致观察细胞的结构与形态,识别是否存在连续的基底细胞层和纤毛细胞层。(2)乳头状瘤,尤其是混合性鳞状细胞和腺性乳头状瘤。混合性乳头状瘤由鳞状上皮和假复层纤毛柱状

上皮混合组成,其形态与 BA 的近端型(如 CMPT)相似,主要鉴别点在于乳头状瘤发生于各级支气管腔内,而 BA 则发生于肺周^[29],二者均属于良性肿瘤,形态学特征相互重叠,且治疗及预后无明显差别。

BA 的首选治疗方法为手术切除,包括肺楔形切除或部分切除。关于 BA 的肿瘤性质,尽管 WHO 胸部肿瘤组织学分类明确将 BA 归类为良性肿瘤,但近年来的研究报告指出,存在非经典的细支气管腺瘤^[4,45]、BA 与原位腺癌或浸润性腺癌延续^[5,8],或发现 BA 中存在肺癌相关驱动基因的突变^[5]等。因此,BA 是否具有恶性潜能,需进一步研究和探讨。由于 BA 概念的提出时间相对较短,其最终的生物学行为和特性需要通过长期的随访研究来进一步明确。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Thoracic Tumours[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2021:1555.
- [3] 邱颖, 张乃春, 刘丽丽, 等. 肺细支气管腺瘤 12 例临床病理学观察[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(8):937-939.
- [4] 李么愁, 李英, 于香莉, 等. 细支气管腺瘤 15 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(11):1338-1342.
- [5] 王应霞, 田扬, 赵雯, 等. 细支气管腺瘤 24 例临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2023, 43(5):880-887.
- [6] 李凤兰, 齐琳琳, 李琳, 等. 细支气管腺瘤的 CT 影像特征[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(1):62-67.
- [7] 袁晓露, 王兆宇, 徐柳, 等. 4 例非经典型肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤的临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7):1605-1610.
- [8] 杨春梅, 邓伟. 近端型与远端型细支气管腺瘤临床病理特征的比较分析(附 4 例)[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(4):675-680.
- [9] 万紫薇, 黄威, 姜格宁, 等. 11 例肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤临床分析[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2019, 35(9):520-522.
- [10] 李莉, 贺亚敏, 王洁, 等. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤 2 例临床病理观察[J]. *诊断病理学杂志*, 2019, 26(6):345-348.
- [11] 朱勤, 李松梅, 黄述斌. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤 2 例[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(10):1253-1254.
- [12] 邢雪萍, 张文锋, 茹国庆, 等. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤 2 例并文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(9):1096-1098.

- [13] 朴正华,周新成,宋美君,等. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤4例临床病理学分析[J]. 肿瘤学杂志,2018,24(6):621-623.
- [14] 董成功,董雯洁,张蔚,等. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤6例并文献复习[J]. 中华转移性肿瘤杂志,2023,6(2):134-139.
- [15] 李媛,黄渐睿,杨承纲,等. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤2例[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(9):1118-1120.
- [16] 王彦,邵世宏,李玉军. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤2例[J]. 中华病理学杂志,2017,46(4):268-270.
- [17] 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.
- [18] 于皓,董成功,孙尧,等. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤的高分辨CT影像表现[J]. 中华解剖与临床杂志,2021,26(6):634-638.
- [19] 李少玲,侯立坤,张莉萍,等. 细支气管腺瘤术中冷冻切片病理诊断特征分析[J]. 中华病理学杂志,2023,52(11):1151-1153.
- [20] 李慧,征锦. 典型肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤1例报道[J]. 中华胸部外科电子杂志,2020,7(2):127-128.
- [21] 高立永,丁必彪,秦东梅,等. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤/细支气管腺瘤4例[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(7):623-627.
- [22] 廖广界,黄秒莉,符桔,等. 单纯腔面黏液上皮细胞的细支气管腺瘤1例临床病理分析及文献复习[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(12):1166-1168.
- [23] 牛传岭,苗森,陈雪,等. 细支气管腺瘤一例[J]. 中华病理学杂志,2020,49(9):946-948.
- [24] 刘芳兵,林红雨,邹鹏程,等. 表现为磨玻璃结节的细支气管腺瘤2例[J]. 中华放射学杂志,2021,55(5):563-564.
- [25] 贾若楠,傅兴宁,张恒明,等. 细支气管腺瘤伴基因突变合并肺腺癌2例[J]. 国际呼吸杂志,2022,42(19):1487-1490.
- [26] 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.
- [27] 孙育红,刘俊彦,王越,等. 细支气管腺瘤临床病理学分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2023,30(13):793-798.
- [28] 林义,王蓉蓉,林雅,等. 细支气管腺瘤28例临床病理分析[J]. 现代实用医学,2023,35(10):1360-1363.
- [29] 王蓓,杨磊,林洁,等. 细支气管腺瘤与混合性鳞状细胞和腺性乳头状瘤临床病理特征比较分析[J]. 中华病理学杂志,2021,50(5):458-464.
- [30] 张小伟,沈湘萍,陈艳,等. 右下肺远端型细支气管腺瘤1例[J]. 中华胸心血管外科杂志,2021,37(5):317-318.
- [31] 曹瑞雪,陈鑫,姜贝贝,等. 细支气管腺瘤1例[J]. 临床与实验病理学杂志,2021,37(3):368-369.
- [32] 贾宝龙,王丽琼,朱惠荣. 细支气管腺瘤的临床病理学特征分析(附5例)[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(3):469-472.
- [33] 王红梅,李亚男,王学成,等. 细支气管腺瘤7例临床病理学分析[J]. 诊断病理学杂志,2023,30(04):332-335,340.
- [34] 赵静,陆一凡,俞士杰,等. 细支气管腺瘤7例临床病理学分析[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(4):336-339,345.
- [35] 张梦琪,冯江龙,杨叶,等. 细支气管腺瘤3例临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志,2021,28(10):807-811.
- [36] 杨紫翼,李晓明,邱超,等. 误诊肺纤毛黏液结节性乳头状瘤1例分析[J]. 临床肺科杂志,2019,24(9):1736-1737.
- [37] 齐高秀,于翠松,徐鹏飞,等. 肺细支气管腺瘤5例临床病理观察并文献复习[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(9):842-845,887.
- [38] 乌肖林,张璐璐,郑玉平,等. 细支气管腺瘤2例[J]. 临床与实验病理学杂志,2021,37(7):878-879.
- [39] 陈瑚,黄建平,冯昌银,等. 细支气管腺瘤15例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志,2021,37(10):1224-1226.
- [40] 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.
- [41] KAMATA T, YOSHIDA A, KOSUGE T, et al. Ciliated muconodular papillary tumors of the lung: A clinicopathologic analysis of 10 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(6):753-760.
- [42] ZHENG Q, LUO R K, JIN Y, et al. So-called "non-classic" ciliated muconodular papillary tumors: A comprehensive comparison of the clinicopathological and molecular features with classic ciliated muconodular papillary tumors [J]. Hum Pathol, 2018, 82:193-201.
- [43] SASAKI E, MASAGO K, FUJITA S, et al. AKT1 mutations in peripheral bronchiolar papilloma; Glandular papilloma and mixed squamous cell and glandular papilloma is distinct from bronchiolar adenoma[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(1):119-126.
- [44] 郑波,邹霜梅,杨琳,等. 直接免疫组织化学染色在术中冷冻切片细支气管腺瘤辅助诊断中的应用价值[J]. 中华病理学杂志,2023,52(2):142-146.
- [45] 张杰,邵晋晨,韩昱晨,等. 细支气管腺瘤病理诊断若干问题[J]. 中华病理学杂志,2020,49(6):529-533.

(编辑:何佳凤)