

# 细支气管腺瘤的临床病理学特征

王玉环, 赵静

(新疆维吾尔自治区人民医院病理科, 新疆 乌鲁木齐 830001)

**摘要: 目的** 探讨细支气管腺瘤 (bronchiolar adenoma, BA) 的临床病理学特征, 并对近端型与远端型BA进行对比分析。**方法** 回顾性分析本院诊治的1例BA和文献报道的211例BA, 总结其临床特征及组织病理学改变、免疫组化表型及分子病理改变。**结果** 数据资料中包括近端型BA 173例, 远端型BA 39例, 其中男性88例, 女性124例, 平均年龄 (65.6±11.3) 岁, 肿瘤直径为2-65mm, CT表现为实性或部分实性结节、磨玻璃样、分叶状结节, 部分病例伴有中央空腔。组织病理学上, 主要由乳头型、腺腔样及平坦型结构构成, 且可见多种细胞成分, 由不同比例的纤毛细胞、黏液细胞及基底细胞构成, 少数病例可见类似II型肺泡上皮的立方细胞。CK5/6、p63、p40免疫组化标记出连续的基底层细胞是其关键特征。随访时间为2-120个月, 直到最后一次随访均未发现肿瘤复发。**结论** BA是一种新近报道的外周肺良性肿瘤。由于发病罕见, 认识不足, 极易误诊为恶性, 因此明确的病理诊断对于外科处理至关重要。近端型和远端型BA在组织形态上存在差异, 但临床特征和分子病理改变相似。

**关键词:** 肺; 细支气管腺瘤; 临床病理特征; 免疫表型

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** B

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.95.017

**本文引用格式:** 王玉环, 赵静. 细支气管腺瘤的临床病理学特征[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(095): 83-88.

## Clinicopathologic Characteristics of Bronchiolar Adenoma of the Lung

WANG Yu-huan, ZHAO Jing

(Department of Pathology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang 830001)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the clinicopathological features of bronchiolar adenoma, and to compare the features of proximal and distal BAs. **Methods** One case of BA in our hospital were collected, and 211 cases of BAs reported in literature were retrospectively analyzed, and their clinical features, histopathological alteration, immunohistochemical phenotype and molecular alteration were summarized. **Results** The data included 173 cases of proximal BAs and 39 cases of distal BAs, 88 males and 124 females, with a mean age of (65.6±11.3) years. The diameter of the tumour ranged from 2 to 65 mm. CT showed solid and partial solid nodules or ground glass nodules, or lobulated nodules, and some of them were accompanied by central cavity. Histologically, there were papillary, glandular, or flat patterns that were composed of various cells, including ciliated cells, mucous cells, basal cells, and cubic cells similared to type II pneumocytes in partial cases. Immunostaining highlighted the continuous basal cell layer (positive for p63, p40 and cytokeratin 5/6), which was the most important features. Follow-up ranged from 2 to 120 months, and no tumor recurrence was found until the last follow-up. **Conclusion** BA is a newly reported peripheral lung benign tumor with a low incidence rate. Due to lack of cognition, they were easy to be misdiagnosed as malignant, definite Pathological diagnosis is very crucial for surgical treatment. Histopathologically, there are some differences between proximal and distal BAs, but their clinical features and molecular alteration are similar.

**KEY WORDS:** lung; bronchiolar adenoma; clinicopathologic characteristics; immunophenotype

## 0 引言

Ishikawa<sup>[1]</sup>于2002年首次报道了一种特殊

的肺肿瘤, 并命名为纤毛粘液结节乳头状肿瘤 (CMPT), 该肿瘤由乳头状结构及3种细胞成分 (连续的基底细胞、不同比例的黏液细胞及纤毛

**作者简介:** 王玉环, 女, 主治医师。

柱状细胞)构成,伴有丰富的细胞外黏液。2018年,Chang<sup>[2]</sup>等人扩大了CMPT的概念,并将一些形态及起源相似的病变称为细支气管腺瘤(Bronchial adenoma, BA)。现今,该类病变刚刚被纳入国际癌症研究机构(IARC)于2021年5月出版的《WHO胸部肿瘤分类(第5版)》中。我们通过收集本院诊治的BA及查阅相关文献,分析并总结该类疾病的临床及病理特征。

## 1 临床资料及方法

收集本院2020年11月诊治的近端型BA,手术切除的标本经术中冷冻制片及常规HE染色和免疫组织化学染色,由两名高年资的病理学家复诊病理切片。并对已发表的相关文章进行全面的文献检索。

### 1.1 BA患者临床资料

患者男性,52岁,因“结肠多发息肉”入院,住院期间,行胸部CT检查示:右肺下叶混合结节影,大小约9mm×9mm,靠近胸膜,边界清晰,结节内密度不均,周围胸膜稍增厚。进一步完善PET-CT提示LUNG-RADS 4A,考虑恶性可能。行“胸腔镜右肺下叶楔形切除”,术中冰冻回报:倾向肺原位腺癌。患者既往无长期吸烟史,无肿瘤家族史,CEA等肿瘤标志物未见异常。随访13个月未见肿瘤复发。

### 1.2 方法

术中冰冻选取部分肿瘤,制成冰冻切片,用于术中冰冻诊断。冰余组织采用中性福尔马林固定,常规取材后,组织经过脱水、包埋、切片及染色等程序,最后在显微镜下观察组织病理改变。免疫组化一抗试剂购自中杉金桥公司及罗氏公司。表皮生长因子受体(EGFR)基因突变检测试剂盒(ARMS法)购自北京雅康博生物科技有限公司。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据统计分析,两组间各指标均值的比较采用*t*检验或 $\chi^2$ 检验,以

$P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BA患者的临床特征

表1总结了本院1例近端型BA患者和文献报道的211例BA患者的主要临床资料,并将近端型和远端型BA的临床特征进行对比。数据资料包括近端型BA 173例,远端型BA 39例,大多数患者无明显临床症状,多因体检或恶性肿瘤术后随访发现,少数有刺激性咳嗽、咳痰、胸背部疼痛等症状。约半数患者有吸烟史,5例有恶性肿瘤家族史,2例有石棉及粉尘接触史。所有患者均接受了手术治疗,平均随访时间( $24.4 \pm 23.4$ )个月,未见复发或转移。

### 2.2 BA的病理学特征

BA最为典型的组织学特点是双层结构:外层有连续的基底细胞,内层由不同比例的黏液细胞和纤毛细胞混合构成,根据内层黏液细胞及纤毛细胞的数量,分为近端型及远端型,二者的特征及差别,总结如表2。

本院BA患者,大体:送检楔形肺组织一块,切面见一淡红色结节,体积约5mm×5mm×4mm,切面淡红色,与周围组织界限较清楚,质软,略呈黏液感。显微镜下:肿瘤细胞沿着肺泡壁贴壁样生长,形成乳头状及腺样结构,肿瘤内及肿瘤周边肺泡腔内富于黏液,肿瘤内可见增生的纤毛细胞、黏液细胞及外层的基底细胞构成的双层结构,三种类型细胞形态均比较温和,未见肿瘤性坏死及核分裂像(图1 A-F)。

### 2.3 BA的免疫组化特征

肿瘤细胞均表达CK7,基底细胞均表达P40, P63, CK5/6等标记。大多数病例表达CEA和TTF-1,部分病例纤毛柱状细胞表达MUC5AC。大多数病例的Ki-67指数较低,通常<5%,CK20通常为阴性,NapsinA仅在远端型BA中表达。本院BA病例CK7腔面细胞及基底细胞均阳性,TTF-1基底细胞阳性,腔面细胞局灶弱阳性

表 1 近端型 BA/CMPT 及远端型 BA 临床特征及对比

| 变量                | 近端型 (例) | 远端型 (例) | $t/\chi^2$ | $P$   |
|-------------------|---------|---------|------------|-------|
| 年龄 (岁) (186 例)    | 147     | 39      |            |       |
| ≤40               | 4       | 1       | -1.09      | 0.277 |
| 41-50             | 7       | 0       |            |       |
| 51-60             | 33      | 8       |            |       |
| 61-70             | 56      | 12      |            |       |
| 71-80             | 38      | 14      |            |       |
| >80               | 9       | 4       |            |       |
| 性别 (212 例)        | 173     | 39      |            |       |
| 男                 | 77      | 11      | 3.484      | 0.062 |
| 女                 | 96      | 28      |            |       |
| 吸烟史 (92 例)        | 60      | 32      |            |       |
| 吸烟                | 32      | 19      | 0.308      | 0.579 |
| 不吸烟               | 28      | 13      |            |       |
| 肿瘤直径 (mm) (169 例) | 136     | 33      |            |       |
| <10               | 74      | 23      | 1.284      | 0.201 |
| 10-20             | 57      | 9       |            |       |
| >20               | 5       | 1       |            |       |
| 肿瘤位置 (151 例)      | 135     | 16      |            |       |
| 左肺                | 48      | 4       | 0.706      | 0.401 |
| 右肺                | 87      | 12      |            |       |
| 上叶                | 35      | 3       | 0.393      | 0.822 |
| 中叶                | 8       | 1       |            |       |
| 下叶                | 92      | 12      |            |       |

表 2 近端型 BA/CMPT 与远端 BA 的病理特征比较

|                | 近端 BA (包括 CMPT)          | 远端 BA                         |
|----------------|--------------------------|-------------------------------|
| 结构             | 乳头状或平坦                   | 以平坦结构为主                       |
| 腔面细胞           | 以粘液细胞或纤毛细胞为主             | 以类似 II 型肺泡上皮细胞的立方细胞或 Clara 细胞 |
| TTF-1 在腔面细胞的表达 | 阴性到弱 / 局灶阳性              | 弥漫阳性                          |
| 细胞外黏液湖         | 常见                       | 少见                            |
| 主要鉴别诊断         | 浸润性黏液腺癌、高分化的乳头状腺癌、腺性乳头状瘤 | 原位腺癌、腺泡型腺癌、细支气管周围化生           |

(图 2 H), 基底细胞 P40 及 p63 阳性 (图 2 G), Ki-67 约 1% 阳性, ALK (D5F3) 免疫组化阴性。

### 3 讨论

BA 是近年新提出的病种, 因发病罕见, 临床及病理医师普遍对其认识不足。从组织起源

上讲, BA 是一种沿近端支气管上皮至周围肺泡上皮发生的良性上皮性肿瘤, 因此发病部位以外周肺为主, 肿瘤通常界清、无包膜。根据形态学和免疫组化, 可分为近端型和远端型, CMPT 是近端型 BA 的典型代表<sup>[3,4]</sup>。目前国内外文献报道 BA (包括纤毛黏液样结节乳头状肿瘤) 约 200 余例, 远端型 BA 由于认识更晚, 报

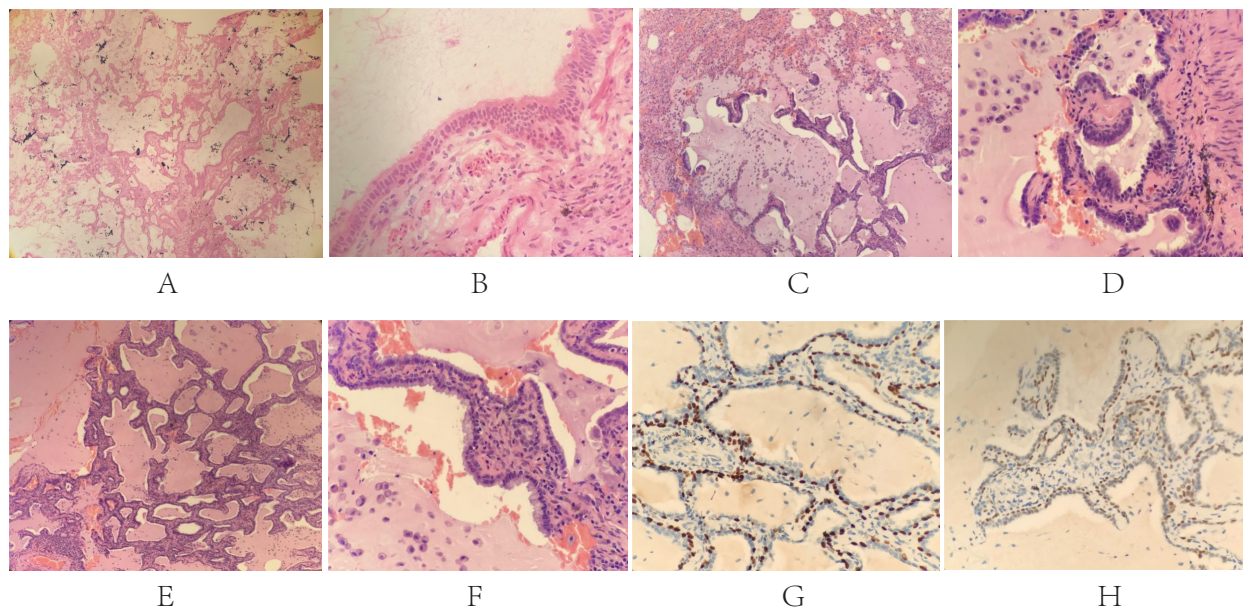


图 1 近端型 BA/CMPT 的组织形态学和免疫组化特征

注：A. 术中冰冻切片显示肿瘤细胞沿着肺泡腔呈贴壁样生长局灶呈乳头状增生突向腔内可见大量细胞外黏液。HE×40。B.A 图的放大可见双层结构外层为基底细胞腔面为纤毛细胞 HE×200。C. 术后石蜡切片显示肿瘤细胞局灶呈不连续的跳跃式生长并可见肿瘤细胞形成微乳头细胞簇漂浮于黏液湖中与黏液腺癌不易区分 HE×100。D. C 图的放大显示微乳头细胞簇表面被覆纤毛细胞下方为一层连续的基底细胞细胞缺乏异型性可与黏液腺癌区分 E×200。E. 以平坦结构为主的区域 HE×100。F. E 图的放大显示双层细胞结构 HE×200。G. 免疫组化 p40 染色显示外层基底细胞呈连续性细胞核着色 EnVision 法 ×200。H. TTF-1 染色显示外层基底细胞呈连续性中等强度细胞核染色腔面纤毛及黏液细胞可见局灶弱的细胞核染色 EnVision 法 ×200。

道不足40例。

大多数BA病例发生在>60岁的患者（平均年龄 $65.6 \pm 11.3$ 岁），偶尔可发生于青少年，文献报道的最小年龄为18岁和19岁<sup>[5]</sup>。性别上，女性略多于男性（男：女=1：1.41），与吸烟史没有明显的相关性。这种罕见的肿瘤主要在日本和其他东亚国家报道，在西方国家较少见<sup>[6]</sup>，这种倾斜的地理分布可能反映了日本频繁使用CT筛查，有助于发现周围小结节。70%左右的BA位于肺下叶，右肺多于左肺。肿瘤体积一般较小，通常小于20 mm，但也有1例<sup>[7]</sup>CMPT和胶样腺癌混合生长的肿瘤，最大径达45 mm，另有1例呈多结节融合的远端型BA病灶<sup>[8]</sup>，最大径达65 mm。在影像上，大多数结节表现为实性或部分实性，少数表现为毛玻璃不透明特征，部分有中央空腔。这些影像学特征通常与肺部恶性肿瘤不易区分。

病理特征方面，大体上，肿瘤多数位于外周肺组织，切面灰褐色或灰红色，部分伴黏液

胶冻感，与周围肺组织界限相对清楚。镜下观察，肿瘤内及肿瘤周围常可见到细支气管穿行，并可见厚壁血管与之伴行，提示该肿瘤的细支气管周围定位<sup>[9]</sup>。近端型BA的腔面上皮中纤毛和粘液细胞数量丰富，与近端细支气管上皮相似，它们既可以显示典型CMPT的乳头状结构，也可以显示沿肺泡壁细胞增殖的扁平结构。相反，远端型BA的腔面上皮主要由类似II型肺细胞的非纤毛立方细胞组成，并伴有散在的Clara细胞，反映末端细支气管分化，它们的结构完全或主要是扁平的，相对没有乳头状结构。细胞外黏液的产生是近端BA或经典CMPT的常见特征，但在远端BA中通常不存在。两种BA的免疫表型相似但存在一定差异，近端型腔面细胞TTF-1和Napsin A阴性或弱阳性，远端型腔面细胞TTF-1和Napsin A强阳性。

在过去的十年中，对CMPT病例的分子病理学研究发现了许多驱动基因的改变<sup>[6,9-11]</sup>，包括BRAF、EGFR、KRAS、AKT1突变和ALK

基因重排。在BA中也检测到一组几乎相同的基因变化<sup>[12-14]</sup>，包括BRAF、EGFR、KRAS、HRAS突变和ALK重排等。在BA/CMPT中，BRAF是最常见的驱动突变（主要涉及V600E突变），最常见的EGFR突变类型为19外显子改变，这种类型是EGFR突变型肺腺癌中极为罕见的突变类型。KRAS和HRAS突变位于密码子12和13。所有AKT1突变均局限于E17K突变。除了AKT1与BRAF突变同时发生，其他分子异常往往是相互排斥的。总结文献，近端型BA有（45/85）例发生基因改变，远端型有（6/12）发生基因改变，且均以BRAF突变最多见，EGFR次之，二者的基因突变频率及突变类型未见明显差异。

尽管BA有其独特的组织病理学特征及免疫组化特点，但如果对其缺乏认识，很容易造成误诊、漏诊，尤其在术中冰冻中，其诊断准确率低，极易与其他肺原发或转移的病变混淆，给病理医生带来了极大的挑战。

对于近端BA或经典CMPT，最重要的鉴别诊断是①侵袭性黏液腺癌(IMA)，两者都能显示丰富的细胞外黏液，形态温和的黏液细胞，以及沿肺泡间隔的不连续跳跃生长模式。连续的基底细胞层和纤毛细胞的存在是关键性的诊断特征，可以帮助区分两者。此外，大体积的肿瘤更倾向于IMA的诊断，因为BA/CMPT是典型的小体积病变，其直径很少超过20mm。②乳头状腺癌，肿瘤主要呈乳头状腺管结构生长，细胞呈高柱状或立方状，可伴有细胞内或细胞外黏液，该肿瘤的乳头状结构易与近端型BA/经典型CMPT相混淆。区别在于前者的肿瘤细胞具有恶性特征，诸如显著的细胞异型性，明显的核仁，核分裂象易见，可见病理性核分裂像等<sup>[15]</sup>。③腺性乳头状瘤(GP)，该病变与近端BA/CMPT有许多共同的组织学特征，如在乳头状和腺状结构中存在纤毛柱状、黏液和基底细胞。最主要的区别是GP在支气管或细支气管管腔内的位置，而BA/CMPT在细支气

管周围的位置。有趣的是，最近对GP的研究显示BRAF V600E的高频率突变<sup>[16]</sup>，这与在BA/CMPT中观察到的相似。重叠的形态学特征和突变谱表明，外周GP和近端BA/CMPT可能属于同一疾病谱，然而，这方面还需要进一步的研究。

对于远端型BA，①原位腺癌(AIS)，是主要鉴别诊断之一。因远端型BA很少产生黏液，且黏液及纤毛细胞稀少或缺乏，在低倍镜下，与AIS的组织学表现可以惊人地相似，尤其术中冰冻中，极易混淆。然而，仔细检查连续的基底细胞层，这在远端型BA中总是存在，而在AIS中却没有。②腺泡型腺癌，远端型BA的腔面细胞通常呈立方或低柱状形态，且HE染色切片上不易辨认双层结构，若以腺泡结构为主时，极易与腺泡型腺癌相混淆。鉴别点在于，腺泡型腺癌肿瘤细胞可出现不同程度的异型性，可有明显小核仁，核分裂象易见。③细支气管周围化生，是一种较为常见的反应性病变，常与间质性肺疾病和小气道疾病相关，其与BA的形态及细胞构成极为相似。不同的是，细支气管周围化生通常表现为显微镜下的多灶性、边界不明确的病变，不形成明显的肿瘤结节<sup>[2]</sup>。

总之，BA是罕见的肺肿瘤，具有惰性的临床过程。它的临床、影像学 and 病理表现可能模拟各种良性和恶性病变，因此准确的病理诊断，尤其术中冰冻中精准无误的判断，对于外科决策至关重要，可以避免过度手术处理。近端型和远端型BA虽然在病理形态和免疫组化表达存在差异，但临床特征和分子改变没有明显差异。BA的形态学谱系和分子病理特征正在不断探索和演化中，进一步的研究将有助于扩大我们对这种独特疾病的理解。

#### 参考文献

- [1] Ishikawa Y. Ciliated muconodular papillary tumor of the peripheral lung: benign or malignant?[J]. Pathol Clin Med,2002,20:964-965.
- [2] Chang JC, 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.
- [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(06):425–432.
- [4] 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(06):556–561.
- [5] Lau KW, Aubry MC, Tan GS, et al. Ciliated muconodular papillary tumor: a solitary peripheral lung nodule in a teenage girl[J]. *Hum Pathol*,2016,49:22–26.
- [6] Liu L, Aesif SW, Kipp BR, et al. Ciliated Muconodular Papillary Tumors of the Lung Can Occur in Western Patients and Show Mutations in BRAF and AKT1[J]. *Am J Surg Pathol*,2016,40(12):1631–1636.
- [7] Ishikawa M, Sumitomo S, Imamura N, et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: report of five cases[J]. *J Surg Case Rep*,2016,8:1–4.
- [8] Sun Y, Liu M, Jiang Z, et al. Bronchiolar adenoma with diffuse pulmonary nodules: a extremely rare case report and review of literature[J]. *BMC Pulm Med*,2020,20(1):192.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Liu S, Liu N, Xiao M, et al. First case of bronchiolar adenoma lined purely by mucinous luminal cells with molecular analysis: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*,2020,99(39):1–4.
- [13] 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.
- [14] Yang C, Wang X, Da J, et al. Distal-type bronchiolar adenoma of the lung harboring an EGFR exon 21 p.L858R mutation: a case report[J]. *Thorac Cancer*,2020,11(12):3596–3598.
- [15] 王彦, 邵世宏, 李玉军. 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤二例[J]. *中华病理学杂志*,2017,46(04):268–270.
- [16] Lin DL, Xing XM, Ran WW, et al. Pulmonary peripheral glandular papilloma and mixed squamous cell and glandular papilloma frequently harbour the BRAF V600E mutation[J]. *Histopathology*,2020,76(7):997–1004.

(上接第 82 页)

- al. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis[J]. *Gastroenterology*,2017,153(5):1212–1226.
- [13] Shi B, Ma M, Zheng Y, et al. mTOR and Beclin1: Two key autophagy-related molecules and their roles in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*,2019,234(8):12562–12568.
- [14] Mareninova O A, Jia W, Gretler S R, et al. Transgenic expression of GFP-LC3 perturbs autophagy in exocrine pancreas and acute pancreatitis responses in mice[J]. *Autophagy*, 2020,16(11):2084–2097.
- [15] 杨慧莹,吴青,唐国都.急性胰腺炎中自噬及其相关信号通路的研究进展[J].*医学综述*,2021,27(20):3998–4004.
- [16] 张宁,王玲玲,邓雍,等.大黄通过改善线粒体自噬缓解急性胰腺炎大鼠内质网应激和脂质代谢障碍的机制[J].*临床和实验医学杂志*,2021,20(7):687–691.
- [17] Lee P J, Papachristou G I. New insights into acute pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2019,16(8):479–496.