

肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤 4 例临床病理学分析

Clinicopathologic Analysis of 4 Cases with Ciliated Muconodular Papillary Tumor of the Lung
PIAO Zheng-hua, ZHOU Xin-cheng, SONG Mei-jun, et al.

朴正华¹, 周新成¹, 宋美君², 沈晓涵¹

(1. 宁波市临床病理诊断中心, 浙江 宁波 315000;

2. 宁波市医疗中心李惠利医院, 浙江 宁波 315000)

摘要: [目的] 分析肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤 (ciliated muconodular papillary tumor, CMPT) 的临床病理学特征, 降低术中冰冻诊断的误诊率。[方法] 回顾性分析 4 例肺 CMPT 的临床病理学特征及术中冰冻切片。[结果] 女性 3 例、男性 1 例, 年龄 54~74 岁。肺外周型小结节, 直径 3~8mm。术中冰冻切片诊断腺癌 2 例、良性病变 2 例, 均行肺楔形切除及淋巴结清扫。镜下肿瘤组织伴有丰富的黏液, 主要呈乳头状、管状或两种结构混合存在, 局灶可见微乳头结构及伏壁生长模式。乳头/管状结构表层被覆比例不等的纤毛细胞及黏液细胞, 其下见基底细胞衬覆。肿瘤细胞形态温和, 未见核分裂相及坏死。术中冰冻切片能够清晰地观察到双层结构及纤毛细胞等有别于腺癌的组织形态学特点。随访 12~45 个月均未见复发及转移。[结论] CMPT 具有独特的组织形态学特点, 提高对 CMPT 的认识是避免术中冰冻诊断误诊的关键。

关键词: 肺肿瘤; 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤; 临床病理学; 术中冰冻诊断

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)06-0621-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B017

肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤 (ciliated muconodular papillary tumor, CMPT) 是肺罕见的良性肿瘤, 国内外仅有少数报道。因对该肿瘤普遍缺乏认识, 在术中冰冻切片诊断中极易误诊为腺癌导致过度治疗。我们收集了 4 例 CMPT, 总结其临床病理学特征, 旨在降低误诊率。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾性分析 2011~2017 年在宁波市临床病理诊断中心诊断为肺乳头状瘤、细支气管瘤样增生、早期黏液腺癌病例的术中冰冻切片及常规病理切片, 最终筛选出 4 例 CMPT。男性 1 例、女性 3 例, 年龄 54~74 岁。均无明显症状, CT 发现肺外周孤立性小结节, 直径 3~8mm (Figure 1)。2 例既往有肺癌病史, 具体不详。术中冰冻诊断肺腺癌 2 例、细支气管瘤样增生 1 例、倾向良性 1 例, 均行肺楔形切除及淋巴结清扫 (Table 1)。

基金项目: 浙江省医药卫生科技基金 (2017KY607)

通讯作者: 周新成, 主任, 主任医师, 学士; 宁波市临床病理诊断中心, 浙江省宁波市江北区孔浦街道环城北路东段 685 号 (315000); E-mail: 172280839@qq.com

收稿日期: 2017-12-26; **修回日期:** 2018-03-05

1.2 病理资料

大体肿块切面呈灰白灰黄色、界限尚清、无包膜, 2 例伴较多胶冻样物。镜下, 肿瘤组织以乳头状结构为主 (1 例)、管状结构为主 (2 例) 或两种结构混合存在 (1 例)。微乳头漂浮于黏液湖中 (1 例)、跳跃式的伏壁生长模式 (3 例)。乳头表面或管状结构的腔面被覆比例不等的纤毛细胞及黏液细胞, 其下见连续的基底细胞, 局部可见基底细胞增生。肿块旁或中央穿插着较大的不规则支气管结构或厚壁血管 (4 例)、间质内见较多淋巴细胞浸润 (3 例) (Table 1)。肿瘤细胞形态温和, 未见核分裂及坏死 (Figure 2~4)。术中冰冻切片见清晰的基底细胞 (4 例)、纤毛细胞 (1 例)、局灶见伏壁生长的肿瘤细胞 (2 例) (Figure 5)。

免疫表型: p63 表达于基底细胞 (4/4) (Figure 6)、TTF-1 表达于表面被覆上皮及基底细胞 (2/2), Napsin A (2/2), CEA (2/3), Ki-67 < 1%。

1.3 随访

随访 12~45 个月均未见复发及转移。

2 讨论

肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤 (CMPT) 是肺罕见的肿瘤, 2002 年 Ishikawa 等^[1]首次报道, 因其独特的

Table 1 Clinicopathologic features of CMPT

Cases	Age/ Gender	Location/size	Frozen section	Treatment	Predominant architecture	Original diagnosis	History of tumor
1	56/M	LLL,P/8mm	MAC	WR+LD	Papillary	CMPT	LC(L)
2	54/F	LLL,P/5mm	AC	WR+LD	Papillary/glandular	ID:MACIS FD:BH	No
3	55/F	RLL,P/5mm	Probably benign	WR+LD	Glandular	BH	No
4	74/F	RUL,P/3mm	BH	WR+LD	Glandular	BH with atypia	LC(R)

Note:LLL:left lower lobe,RLL:right lower lobe,RUL:right upper lobe,P:peripheral,MAC:mucinous adenocarcinoma,AC:adenocarcinoma,BH: bronchiolomatoid hyperplasia,WR+LD:wedge resection+lymph node dissection,ID:initial diagnosis,FD:final diagnosis,MACIS:mucinous adenocarcinoma in situ,LC:lung cancer,L:Left,R:right

镜下特点而得名。该肿瘤预后良好，至今尚无复发或转移的报道，目前认为属良性肿瘤。

CMPT 多见于老年人,性别无差异,常无明显症状。好发于肺外周,一般较小(最大径 0.6~1.5cm,平均 1cm),中央可伴有空洞。多数伴有丰富的黏液,界限较清楚,无包膜。低倍镜下肿瘤周围及中央有丰富的黏液,肿瘤以乳头状、管状结构为主,可见伏壁生长模式及微乳头结构。CMPT 最大的特点是具有 3 种细胞,即表层被覆不同比例的纤毛细胞及黏液细胞,其下有连续的单层或增生的基底细胞。肿瘤细胞形态温和,无明显异形性、核分裂相及坏死。多数病例伴有不规则的支气管壁或厚壁血管^[2-4]。

由于 CMPT 极为罕见,病理科及胸科医师普遍对该肿瘤缺乏认识,特别是在术中冰冻诊断中极易误诊为腺癌,导致过度治疗。回顾性分析本组术中冰冻切片,4 例仍然能够清晰地辨别双层结构,其中 1 例甚至能看到纤毛

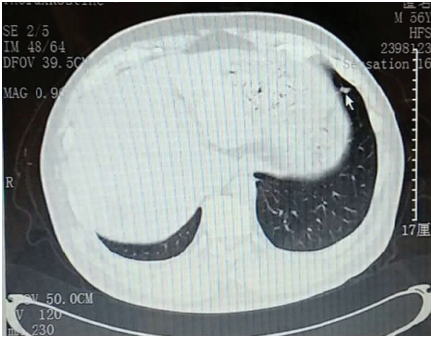


Figure 1 CT showing an well-circumscribed, small peripheral nodule in the left lower lobe

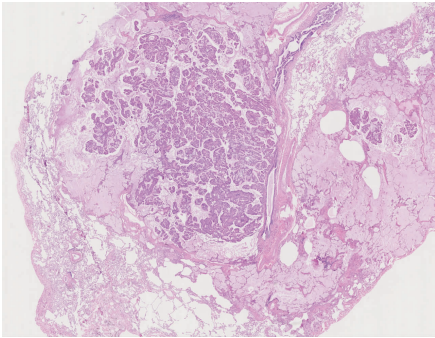


Figure 2 Papillary findings with rich mucous (HE×40)

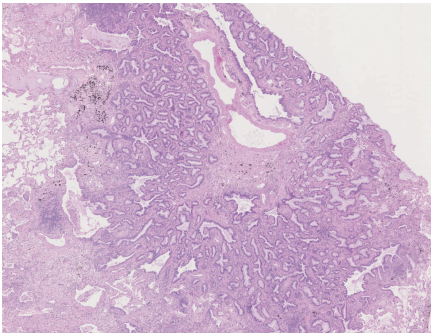


Figure 3 Glandular growth pattern (HE×40)

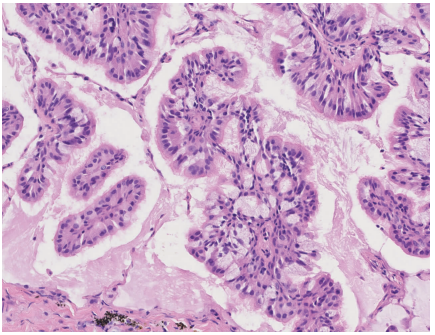


Figure 4 Ciliated columnar cells and mucous cells lined the surface of the papillary/glandular structures, basal cells provided in the outer layer (HE×200)

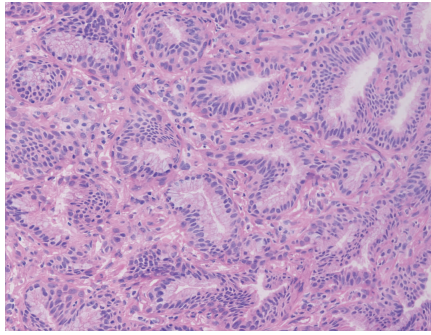


Figure 5 Basal cells can be clearly observed in the intraoperative frozen section (HE×200)

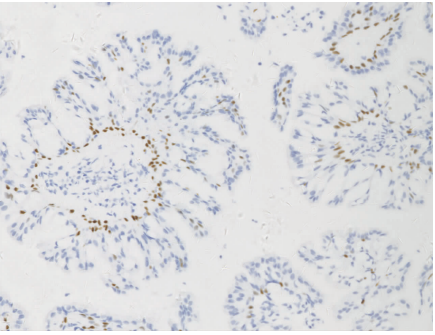


Figure 6 p63 stained continuous basal cells (SP×200)

细胞。然而冰冻切片中普遍存在肿瘤细胞核肿大等形态学改变,且局部呈伏壁生长、形成微乳头结构等与肺腺癌极为相似的形态学特点,给诊断带来一定的困难。Kamata 等^[2]报道 9 例 CMPT 中 4 例在术中冰冻中确诊。我们认为掌握 CMPT 的组织形态学特点并提高冰冻切片质量,大部分病例可在术中冰冻中明确诊断。

CMPT 因其独特的形态学特点,诊断一般不困难,主要是在术中冰冻诊断中需要与以下病变鉴别。(1)早期肺腺癌:两者均好发于肺外周且具有缓慢增大的特点,且镜下见黏液细胞、微乳头结构及伏壁生长等,与早期肺腺癌特别是黏液腺癌形态上有一定重叠。CMPT 具有纤毛细胞、黏液细胞等多种肿瘤细胞、上皮下连续的基底细胞的存在是鉴别的关键。相比之下,腺癌的肿瘤细胞单一,且见不同程度的细胞异形、核分裂相及坏死^[2]。浸润性黏液腺癌常表达 HNF4a,对两者的鉴别有一定参考价值^[5]。(2)支气管上皮化生:化生性或反应性病变不形成明显肿块、无复杂结构、往往多灶。支气管上皮化生的黏液细胞表达 MUC5AC,而不表达于 CMPT^[6]。(3)低级别黏液表皮样癌:基底细胞增生较明显的病例与黏液表皮样癌形态上有一定的相似性。黏液表皮样癌多为中央型肿块,缺乏纤毛细胞,肿瘤细胞有一定的异形性。

Aida 等^[7]描述了 3 例肺孤立性外周纤毛腺性乳头状瘤(solitary peripheral ciliated glandular papillomas,SPCGP),被 2015 年的 WHO 引用为罕见发生于肺外周的腺性乳头状瘤。SPCGP 是发生于肺外周的孤立性的小结节,部分病例位于扩张的细支气管内。镜下形成乳头状、管状结构,被覆不同比例的纤毛细胞及黏液细胞,其下见连续的基底细胞。我们通过仔细对比 CMPT 与已报道的 SPCGP 的描述及图片,发现两者具有相同的临床病理学特点,我们认为 CMPT 与 SPCGP 是同一类肿瘤,对此国内外部分学者也有相同的看法^[2,8]。1992 年 Nakamura 等^[9]报道了 1 例“伴有纤毛细胞的高分化乳头状腺癌”,常作为 CMPT 的鉴别诊断在多数文献中提及。此肿瘤为像支气管上皮的乳头状肿瘤,他们根据肺泡壁弹力纤维的断裂及肿瘤细胞表达 CEA,最终判断为癌。肿瘤细胞无异形,局部可看到双层结构。因间质浸润的依据不够充分,他们认为称“Neoplasm”而不是“Carcinoma”更为贴切。然而我们通过文献复习发现 CMPT 通常表达 CEA,也出现肺泡壁弹力纤维的破

坏^[3],所谓的“伴有纤毛细胞的高分化乳头状腺癌”是否为有别于 CMPT,有待进一步考证。

部分学者认为 CMPT 为反应性的化生性改变。但近期研究报道 CMPT 常伴有 *BRAF*、*AKT1*、*EGFR* 等基因的突变,认为更支持 CMPT 是真正的肿瘤^[10,11]。Udo 等^[10]发现 3 例 CMPT 病例中 1 例 *KRAS* 基因突变,认为部分 CMPT 是黏液腺癌的癌前病变。Ishigawa 等^[4]报道 1 例 CMPT 和胶样癌复合的病例,两者是否有相关性尚待进一步研究。我们发现已报道的 CMPT 病例中不少患者曾有癌症病史,本组中 2 例有肺癌病史^[3,6,12],此现象是否提示 CMPT 具有某种致癌相关基因的改变,需要积累更多的病例。

CMPT 具有独特的组织形态学特点,提高对 CMPT 的认识是避免术中冰冻诊断误诊的关键。

参考文献:

- [1] Ishikawa Y. Ciliated muconodular papillary tumor of the peripheral lung:benign or malignant?[J]. *Pathol Clin Med (Byori-to-Rinsho)*,2002,20:964-965.
- [2] 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.
- [3] Kon T,Baba Y,Fukai I,et al. Ciliated muconodular papillary tumors of the lung:a report of five cases [J]. *Pathol Int*, 2016,66(11):633-639.
- [4] 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.
- [5] Tsuta K,Ishii G,Nitadori J,et al. Comparison of the immunophenotypes of signet-ring cell carcinoma,solid adenocarcinoma with mucin production,and mucinous bronchioalveolar carcinoma of the lung characterized by the presence of cytoplasmic mucin[J]. *J Pathol*,2006,209(1):78-87.
- [6] Liu LP,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] Aida S,Ohara I,Shimazaki H,et al. Solitary peripheral ciliated glandular papillomas of the lung:a report of 3 cases[J]. *Am J Surg Pathol*,2008,32(10):1489-1494.
- [8] Wang Z,Wang EH,Liu DG. Pathological diagnosis and differential diagnosis for primary pulmonary mucinous epithelial tumors[J]. *Chin J Oncol*,2017,39(1):1-6.[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.]
- [9] Nakamura S,Koshikawa T,Sato T,et al. Extremely well differentiated papillary adenocarcinoma of the lung with prominent cilia formation [J]. *Acta Pathol Jpn*,1992,42(10):745-750.
- [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] Kamata T,Sunami K,Yoshida A,et al. Frequent *BRAF* or *EGFR* mutations in ciliated muconodular papillary tumors of the lung[J]. *J Thorac Oncol*,2016,11(2):261-265.
- [12] Chu HH,Park SY,Cha EJ,et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung:The risk of false-positive diagnosis in frozen section[J]. *Hum Pathol*,2015,7:8-10.