

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.038>

· 临床病例讨论 ·

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

袁晓露¹, 王兆宇², 徐柳³, 刘原¹, 吴龙云¹, 魏建国⁴

(1. 岳阳市第一人民医院病理科, 湖南 岳阳 414000; 2. 舟山市舟山医院病理科, 浙江 舟山 316000; 3. 济南市人民医院病理科, 济南 271199; 4. 绍兴市人民医院病理科, 浙江 绍兴 312000)

[摘要] 探讨非经典型肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤(ciliated muconodular papillary tumors, CMPT)的临床特点、病理学特征、免疫表型和诊断中的常见问题。搜集的4例非经典型CMPT中, 男1例, 女3例。CT显示为肺外周性小结节, 最大径为0.6~1.0 cm。镜下肿瘤境界清楚, 缺乏乳头状结构, 肿瘤基底细胞均完整且连续, 腺体腔内被覆比例不等的非纤毛立方细胞和黏液细胞。所有病例均难以找到核分裂象以及坏死。免疫组织化学显示肿瘤细胞表达p63, TTF-1, NapsinA, CEA, CK7, Ki-67增殖指数小于5%。随访患者2~20个月, 均未见肿瘤复发。非经典型CMPT显示良性发病经过, 在临床表现、影像学特点与CMPT相似, 属于一类病变家族, 它极大地扩展了CMPT的形态学谱系, 但更为合适的肿瘤命名还有待商榷。

[关键词] 非经典型; 肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤; 病理特点; 免疫表型

Clinicopathological analysis of 4 cases of non-classic ciliated muconodular papillary tumors

YUAN Xiaolu¹, WANG Zhaoyu², XU Liu³, LIU Yuan¹, WU Longyun¹, WEI Jianguo⁴

(1. Department of Pathology, First People's Hospital of Yueyang, Yueyang Human 414000; 2. Department of Pathology, Zhoushan Hospital, Zhoushan Zhejiang 316000; 3. Department of Pathology, Jinan People's Hospital, Jinan 271199; 4. Department of Pathology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang 312000, China)

Abstract To investigate the clinical characteristics, pathological features, immunophenotype and common problems in diagnose of non-classic ciliated muconodular papillary tumors (CMPT). The four cases of patients included one male and three females. CT scan showed a small peripheral pulmonary nodule with a maximum diameter from 0.6 to 1.0 cm. Microscopically, four non-classical CMPT had clear boundaries and lacking a papillary structure. The basal cells of the tumor glands were intact and continuous, and the non-cilia cubes and mucous cells of the glandular cavity were covered in different proportions. It was difficult to find mitotic figures and necrosis in all cases. Immunohistochemistry results showed that tumor cells expressed p63, TTF-1, NapsinA, CEA, CK7, and the proliferation index of Ki-67 was less than 5%. No recurrence of the tumor was observed after 2–20 months of

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-26

通信作者 (Corresponding author): 魏建国, Email: mickmouse88@163.com

基金项目 (Foundation item): 浙江省绍兴市公益性技术应用研究计划项目 (2017B70020). This work was supported by Shaoxing Public Welfare Technology Application Research Project of Zhejiang Province, China (2017B70020).

follow-up. Non-classical CMPT showed benign course, similar in clinical manifestations and imaging features to CMPT. They belong to a family of lesions, which greatly expanded the morphological lineage of CMPT, but the more appropriate tumor naming remains to be discussed.

Keywords non-classic; ciliated muconodular papillary tumor; pathological characteristics; immunophenotype

肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤(ciliated muconodular papillary tumor, CMPT)是一种发生于肺部的罕见肿瘤,由乳头状结构、细胞外黏液及3种细胞成分(连续的基底细胞、黏液细胞及纤毛柱状细胞)构成^[1]。在2002年,CMPT的概念由Ishikawa首次提出,迄今为止,仅有不到20篇报道^[2]。然而Chang等^[3]在2017年USCAP(the United States & Canadian Academy of Pathology)会上指出,有些没有明显乳头状结构,但显示出双层结构且具有支气管上皮分化的肺外周结节与CMPT具有一些相似的病理学特征,但大多数不能完全符合CMPT的诊断标准,这一类病例可以归为非典型CMPT。目前,非典型CMPT的诊断标准尚未完全统一,国内无相关病例报道,病理医生对该类肿瘤不甚熟悉,临床工作中容易出现误诊。本文收集了4例非典型CMPT临床相关资料,分析其组织病理学特点和免疫表型,并探究其诊断和鉴别诊断要点,旨在提高大家对该类肿瘤的认识。

1 临床资料

收集2017年6月至2019年4月确诊的4例非典型CMPT患者临床资料、手术切除的组织学标本。病例均按照Chang等^[3]提出的非典型CMPT组织学标准进行诊断,并经2名高年资病理医师复核。

组织标本经10%中性福尔马林固定、常规脱水、石蜡包埋、4 μm切片、HE常规和免疫组织化学染色。所用诊断和鉴别诊断抗体主要购自北京中衫金桥公司,包括p63, TTF-1, NapsinA, CEA, CK7, Ki-67免疫组织化学染色步骤按试剂盒说明书进行(设立阳性和阴性对照)。

4例非典型CMPT患者中,男1例,女3例,男:女为1:3,年龄44~62(平均50.2)岁。肿瘤发病部位均为右下叶段(图1)。2例患者表现为刺激性咳嗽,2例患者于体检时发现肺部结节就医。4例患者均行肺楔形切除,术后送病理检查(表1)。

大体观察:肿瘤与肺周围组织界限清楚,最大径为0.6~1.0(平均0.85) cm,1例呈囊实性,3例呈实性,瘤体质中或质软,切面灰白、灰褐,局部可有黏液感。

镜检:4例非典型CMPT镜下境界清楚,肿瘤基底细胞均完整且连续,3例缺乏乳头状结构,1例为黏液细胞乳头(图2)。2例可见明显的黏液细胞,且向腔内分泌大量黏液,形成囊腔。4例均缺乏纤毛细胞,其中2例腔内主要是非纤毛立方细胞。所有病例均难以找到核分裂象(表2)。

免疫组织化学表达示:4例非典型CMPT通过p63, TTF-1, NapsinA, CEA, CK7, Ki-67免疫组织化学染色确诊(图3)。肿瘤组织免疫组织化学表达结果详见表3。



图1 CT显示非典型CMPT为右下叶外周境界清楚的结节状病灶

Figure 1 Non-classic CMPT was demonstrated as a well-circumscribed peripheral nodule in right lower lobe in CT scan

表1 非典型CMPT患者基本情况

Table 1 Basic information of patients with non-classic CMPT

病例	性别	年龄/岁	肿瘤部位	病史	手术方式
1	女	51	右肺下叶基底段	刺激性咳嗽	楔形切除
2	女	44	右肺下叶基底段	刺激性咳嗽	楔形切除
3	男	44	左肺下叶外侧段	体检发现	楔形切除
4	女	62	右肺下叶基底段	体检发现	楔形切除

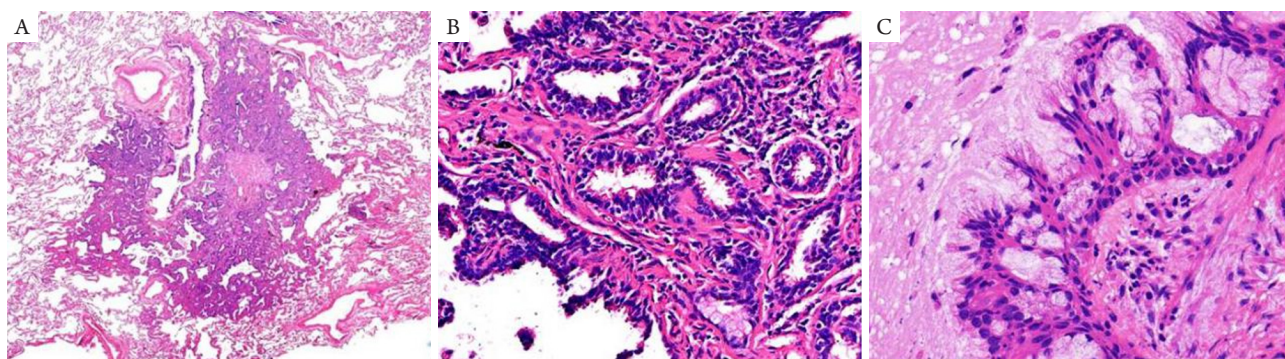


图2 非典型CMPT组织学形态

Figure 2 Histological patterns of non-classical CMPT

(A)非经典CMPT为境界清楚的结节性病灶(HE, $\times 40$); (B)腔内无乳头状结构, 非纤毛立方细胞与连续的腺体基底部细胞形成双层结构(HE, $\times 100$); (C)大量的黏液细胞向腔内分泌黏液, 形成囊腔(HE, $\times 200$)

(A) Non-classical CMPT was a well-defined nodular lesion (HE, $\times 40$); (B) No papillary structure in the lumen, non-ciliated cubic cells form a bilayer structure with continuous glandular basal cells (HE, $\times 100$); (C) A large number of mucous cells secrete mucus into the cavity to form a cyst (HE, $\times 200$)

表2 非典型CMPT组织学特点

Table 2 Histological characteristics of non-classic CMPT

病例	双层结构	细胞外黏液	乳头状结构	基底细胞	黏液细胞	纤毛细胞	非纤毛立方细胞	核分裂象
1	有	缺乏	缺乏	连续	局灶	缺乏	大量	无
2	有	较多	缺乏	连续	大量	缺乏	局灶	无
3	有	大量	黏液性乳头	连续	大量	缺乏	缺乏	无
4	有	缺乏	缺乏	连续	缺乏	缺乏	大量	无

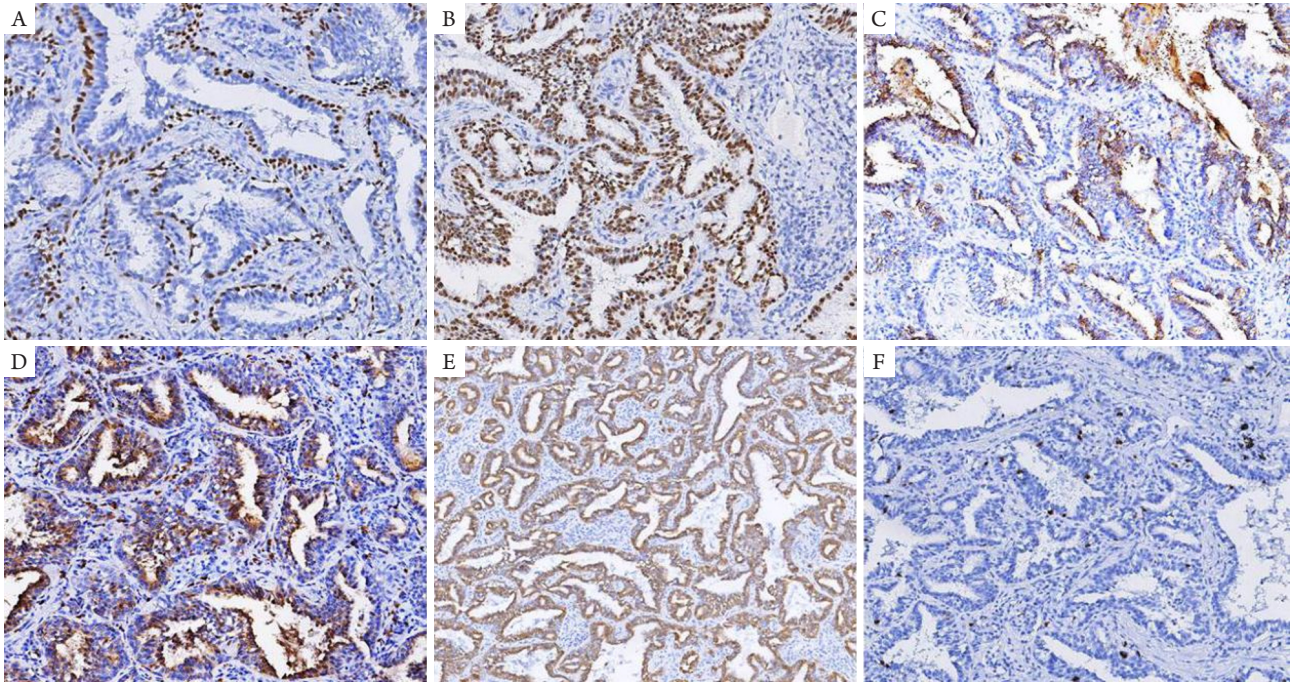


图3 非经典型CMPT中p63(A), TTF-1(B), NapsinA(C), CEA(D), CK7(E)和Ki-67(F)的表达(IHC, ×100)

Figure 3 Expression of p63 (A), TTF-1 (B), NapsinA (C), CEA (D), CK7 (E) and Ki-67 (F) in non-classic CMPT tissues (immunohistochemistry, ×100)

表3 非经典型CMPT免疫表型

Table 3 Immunophenotype of non-classic CMPT

病例	p63	TTF-1	NapsinA	CK7	CEA	Ki-67
1	基底细胞连续+	+	+	+	+	约1%+
2	基底细胞连续+	+	局灶+	+	+	约2%+
3	基底细胞连续+	+	局灶+	+	+	约2%+
4	基底细胞连续+	+	+	+	+	约5%+

2 讨论

尽管CMPT在2002年被首次提出, 然而至今仍未被WHO归入肺腺瘤的某一亚型当中。笔者通过对PubMed文献搜索发现, CMPT的研究报道较少且多见于东亚国家^[4-14], 因此大家对该类病变的认识可能存在不足。由于腺瘤被认为是起源于呼吸道上皮, 包括近端细支气管到终末肺泡结构(远端), 这也就不难解释为何部分病例具有CMPT一些特征, 但是不能完全符合其诊断标准, 因为诊断CMPT所需要的3类细胞成分(首段提到)在细支气管至终末肺泡结构中的含量和分布并非一致。从我们诊断的“非经典型CMPT”来看, 肿瘤腺腔

内细胞成分主要为比例不等的非纤毛立方细胞和黏液细胞, 但都缺乏纤毛柱状细胞, 甚至在我们的病例3中, 仅见黏液细胞成分; 病例4中仅见非纤毛立方细胞。此外, 典型的乳头状结构特征也不明显, 甚至缺乏。从CMPT组织学特点来看, 肿瘤腺腔黏膜被覆大量纤毛细胞和黏液细胞, 这与近端细支气管黏膜上皮细胞的分布类似。不过越靠近远端细支气管, 纤毛柱状细胞含量明显减少或消失, 取代的是非纤毛立方细胞, 因此非经典型CMPT的存在, 是对正常细支气管由近及远端分化的形态重现。这也能解释在某些病例中多种黏膜上皮细胞成分为什么以不同比例的混杂问题, 因为某一种细胞成分的减少或增多, 并没有明显

的组织学分界。至于为何病例2和病例3腺腔被覆黏液细胞, 却出现了黏液乳头状结构的差异。推测病例2中的黏液细胞可能更接近终末肺泡而在形态上变得扁平。

基于组织学与CMPT存在差异, 我们对所有病例进行免疫组织化学标记, 结果显示: 腔面细胞核TTF-1均为阳性(部分基底细胞也表达), 而NapsinA在部分病例中腔面细胞并未表达, 这跟正常呼吸性细支气管远端黏膜上皮细胞NapsinA的弱阳性表达较为相似。除上述标记外, 基底细胞p63、腔面细胞CK7和CEA均与CMPT相应表达一致^[8,12]。

综合患者的临床特点、影像学表现、组织学结构和免疫表型, 可做出非典型CMPT的诊断。通过与CMPT的临床特点和影像学对比发现, 非典型CMPT与CMPT并无明显区别^[4-11], 而本研究中的患者发病年龄稍年轻, 不过也有19岁CMPT患者确诊的报道^[10]。肺非典型CMPT相对单一的组织学结构与高分化腺癌的区别非常重要, 鉴别难度可能更大, 因为纤毛的出现见于良性肿瘤, 而非典型CMPT通常缺乏纤毛, 在大部分为黏液细胞成分为主的病例中会增加误诊为黏液腺癌的风险。不过值得注意的是, 由于冰冻切片制作工艺原因, CMPT也不容易看到纤毛细胞的细节。把握此类病变的关键在于仔细观察并识别连续的基底细胞, 尤其在快速冰冻诊断中, 而腺癌是不存在这个特点的。另外, 非典型CMPT瘤细胞温和、缺乏坏死与核分裂象也是鉴别的第二个要点, 同时还缺乏肿瘤促间质反应。

本研究中, 1例通过分子检测发现BRAF突变, 也符合非典型CMPT常见的BRAF, EGFR, KRAS基因突变类型, 但研究^[15]表明: 非典型CMPT与CMPT突变频谱没有统计学差异, 因此驱动基因的类型与组织形态学无相关性。尽管肺腺癌也可发生BRAF驱动基因突变, 然而这并不是肺肿瘤良恶性本质区别。我们通过对4例非典型CMPT进行2~20个月的随访, 患者并无复发情况, 肿瘤Ki-67增殖指数不超过5%, 提示非典型CMPT也是良性经过。

综上所述, 非典型CMPT在临床经过、组织学表现及分子检测结果上与CMPT相近, 它更多可能是组织形态学分化上重现了细支气管至末端肺泡黏膜结构。因此, 本研究支持非典型CMPT与CMPT属于一类病变家族, 它的出现极大地扩展了CMPT的形态学谱系。然而基于CMPT命名要求, 在缺乏某些诊断要素的病例中使用带有“纤

毛”“黏液”“乳头状”字样的诊断名称是否恰当的体现出CMPT谱系病变的本质, 值得大家考虑。鉴于以上矛盾, 我们认为CMPT的命名在可预见的将来会被废除, 尽管有作者使用“so-called non-classic ciliated muconodular papillary tumors”命名来弥补这样的不足^[16]。同时, 我们推荐使用“细支气管肺泡上皮腺瘤”来囊括这一类谱系病变。

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. 魏建国, 王强, 张仁亚, 等. 新近认识具有黏液样特征的少见肺部肿瘤的临床病理学特征[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(5): 352-356.
WEI Jianguo, WANG Qiang, ZHANG Renya, et al. Recent understanding of the clinicopathological features of rare lung tumors with mucin-like features[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2017, 46(5): 352-356.
3. Chang JC, Montecalvo J, Lu SH, 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[D]. San Antonio: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP), 2017: Abstract 1903.
4. Sato S, Koike T, Homma K, et al. Ciliated muconodular papillary tumour of the lung: a newly defined low-grade malignant tumour[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11(5): 685-687.
5. Hata Y, Yuasa R, Sato F, et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: a newly defined low-grade malignant tumor with CT findings reminiscent of adenocarcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(2): 205-207.
6. Chuang HW, Liao JB, Chang HC, et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: a newly defined peripheral pulmonary tumor with conspicuous mucin pool mimicking colloid adenocarcinoma: a case report and review of literature[J]. *Pathol Int*, 2014, 64(7): 352-357.
7. 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: 753-760.
8. 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.
9. Kon T, Baba Y, Fukai I, et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: a report of five cases[J]. *Pathol Int*, 2016, 66(11): 633-639.

10. 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.
11. 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.
12. Jin Y, Shen X, Shen L, et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung harboring ALK gene rearrangement: case report and review of the literature[J]. Pathol Int, 2017, 67(3): 171-175.
13. Segawa M, Doki Y, Shimada Y, et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung[J]. Kyobu Geka, 2017, 70(9): 782-785.
14. Taguchi R, Higuchi K, Sudo M, et al. A case of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) of the lung[J]. Pathol Int, 2017, 67(2): 99-104.
15. 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.
16. Zheng Q, Luo R, 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.

本文引用: 袁晓露, 王兆宇, 徐柳, 刘原, 吴龙云, 魏建国. 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.038

Cite this article as: YUAN Xiaolu, Wang Zhaoyu, XU Liu, LIU Yuan, WU Longyun, WEI Jianguo. Clinicopathological analysis of 4 cases of non-classic ciliated muconodular papillary tumors[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(7): 1605-1610. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.038