· 临床研究 ·

细支气管肺泡癌 75 例临床分析

李子玲^{1*}, 吴洁¹, 吕镗烽¹, 李南云²

(南京军区南京总医院: ¹呼吸内科, ²病理科, 南京 210002)

【摘要】目的 总结经病理证实的 75 例细支气管肺泡癌 (BAC) 的临床特征和诊断方法。方法 对我院 2001 年 1 月~2010 年 6 月收治的 75 例 BAC 进行回顾性分析。结果 75 例 BAC 患者男女比例为 1: 1.34, 平均年龄 56.9 岁, 吸烟者占 12%; CT 检查 58 例表现为孤立结节型, 8 例为弥漫结节型, 9 例为炎症浸润型; 26 例患者行 CT 或超声引导下经皮肺穿刺活检, 22 例获得确诊, 9 例行支气管镜检查, 仅 1 例确诊, 52 例为手术后组织活检确诊。结论 BAC 的临床特征不同于其他类型肺癌, CT 检查有助于 BAC 的诊断, 而经皮肺穿刺活检则能提高 BAC 诊断的正确率。

【关键词】腺癌, 细支气管肺泡; 诊断; CT; 活组织检查, 针吸

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00013

Bronchioloalveolar carcinoma: clinical analysis of 75 cases

LI Ziling^{1*}, WU Jie¹, LV Tangfeng¹, LI Nanyun²

(¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Nanjing General Hospital, Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features and diagnosis methods of 75 cases of bronchioloalveolar carcinoma (BAC) confirmed pathologically. **Methods** A total of 75 BAC cases from January, 2001 to June, 2010 were retrospectively analyzed. **Results** Among all 75 cases, the ratio of male and female was 1:1.34; the mean age was 56.5 years; the smoking patients accounted for 12%. All 75 patients had chest CT scanning. Among which, 58 patients displayed solitary tubercle, 8 patients widespread tubercles, and 9 patients infiltrating inflammation. Transthoracic biopsy guided by CT or ultrasound were performed in 26 patients, and 22 patients got definite diagnosis of BAC. Nine patients underwent bronchofibroscope and only one got definite diagnosis. Postoperative biopsy was performed in 52 cases to get the definite diagnosis of BAC. **Conclusion** The clinical features of BAC are different from other lung cancers. CT scan may be beneficial in diagnosis of this disease. Transthoracic biopsy can elevate diagnosis accuracy of BAC.

【Key words】 bronchioloalveolar carcinoma; diagnosis; computed tomography; biopsy, needle

在世界范围内, 肺腺癌的发病率已呈逐年增高趋势^[1]。细支气管肺泡癌 (bronchioloalveolar carcinoma, BAC) 是肺腺癌的一个重要亚型, 虽然占全部非小细胞肺癌的比例较低, 但是具有与其他非小细胞肺癌迥然不同的生物学行为, 在病理学、分子生物学、影像学 and 临床特征上都具有独特的特征^[2], 对各种治疗的反应和临床预后也不相同, 值得特别关注。为探讨 BAC 的临床特点和诊断方法, 提高 BAC 的检出率, 本文对我院 2001 年 1 月~2010 年 6 月收治的经病理证实的 75 例 BAC 进行了分析, 报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集我院 2001 年 1 月~2010 年 6 月 BAC 病例

共 75 例。所有病例均经病理组织学确诊, 占我院同期收治的原发性支气管肺癌的 3.06%。在 75 例 BAC 病例中, 男性 32 例, 平均年龄 59.7 岁, 女性 43 例, 平均年龄 54.1 岁; 男女之比 1:1.34, 年龄 24~81 岁, 总体平均年龄 56.9 岁; 长期吸烟史 10 例 (13.3%)。

1.2 临床表现

患者的主要临床症状为: 咳嗽 40% (30/75)、痰血 18.7% (14/75)、胸闷 21.3% (16/75)、胸痛 16% (12/75)、发热 6.7% (5/75), 其中 3 例 (4.0%) 为典型的大量白色泡沫痰; 无呼吸道症状患者占 45.3% (34/75) (包括颅内转移、脊椎转移为首发表现、因食管癌就诊发现各 1 例); 75 例中有 8 例 (11.0%) 伴有少量胸腔积液。

1.3 检查方法

75例患者全部行胸部CT平扫或增强扫描检查。CT扫描恶性病变可能性大的患者进一步行经皮肺穿刺活检或直接手术切除。病变散在、多发或不愿接受手术的患者,考虑支气管镜或经皮肺穿刺检查以寻找病理学依据。

2 结果

2.1 CT检查

75例患者全部行胸部CT平扫或增强扫描检查。其中表现为孤立结节型病变58例(77.3%),表现为炎症浸润型病变9例(12%),表现为弥漫结节型病变8例(10.7%)。

2.2 组织病理检查

75例中行经皮肺穿刺活检26例,25例为CT引导下肺穿刺,1例为超声引导下肺穿刺,其中22例确诊为BAC;4例患者CT引导下经皮肺穿刺活检,其中3例诊断为腺癌,1例诊断为肺泡上皮不典型增生,但术后病理均确诊为BAC;9例患者行支气管镜检查,其中4例镜下未发现明显异常,余5例组织病理检查1例确诊为BAC,2例确诊为腺癌,2例确诊为慢性炎症(其中1例支气管镜灌洗液脱落细胞学发现癌细胞),后4例患者均行手术,术后病理确诊为细支气管细胞癌;52例患者经术后组织活检确诊。所有活检组织病理学都表现为肿瘤细胞沿支气管和肺泡壁分布,肺泡壁完整或肿瘤呈乳头状向肺泡腔内生长。

2.3 分期诊断

按国际抗癌联合会(UICC)2009年肺癌分期标准,75例患者中Ia期17例(22.7%),Ib期8例(10.6%),a期4例(5.3%),b期9例(12.0%),a期17例(22.7%),b期2例(2.7%),期18例(24.0%)。Ia~a期共55例(73.3%)。

2.4 误诊情况

误诊8例,其中3例误诊为结核,5例误诊为肺炎,延误诊断时间为2~4个月不等。

3 讨论

肺泡细胞癌由Malassez于1876年首先报道,Leibow于1960年命名为bronchioloalveolar carcinoma(BAC),指生长在细支气管和肺泡上皮的原发性肺癌。文献报道国内BAC的发病率约占原发性支气管肺癌的2%~5%^[3],本组统计为6.7%。1999年和2004年WHO将BAC严格定义为沿着肺泡结构鳞片

状扩散,无基质、血管和胸膜侵犯的癌肿,称为纯BAC。这类BAC可进一步分为非黏液型(60%~65%)黏液型(20%~25%)和混合型(12%~14%)三型。经电子显微镜检查,发现BAC来自3种细胞:即细支气管的Clara细胞、型肺泡细胞及黏液细胞。非黏液型BAC由Clara细胞或型肺泡上皮细胞组成,其中大部分病例表现为Clara细胞的分化,肿瘤细胞呈立方形、细胞质PAS反应阳性、黏蛋白卡红染色阳性、淀粉酶抵抗;黏液型由杯状细胞组成,癌组织肺泡腔内常充满黏液,细胞呈柱状,淀粉酶可消化,临床上常表现为多灶性,可出现支气管黏液溢;混合型约占12%~14%,由黏液细胞、非黏液细胞组成。约7%的病例难以定类。

近几十年来肺腺癌的发病率显著增加,其中,BAC的发病率也明显增加。究其原因可能与室内污染、职业环境及生活方式中的致癌因素增多有关。本组病例长期吸烟者仅占12.2%,显示吸烟与BAC发生的相关性不大。虽然WHO定义BAC作为肺腺癌中除基质、血管或胸膜侵犯的独特的支气管肺泡生长类型,但近来较多研究表明,BAC发生率、性别与年龄均有别于腺癌。Barsky等^[4]研究发现BAC平均年龄较其他原发支气管肺癌低,并多见于女性。本研究中BAC患者中位年龄为51.9岁,女性多于男性(1.34:1),与上述报道相似。BAC常见的临床症状有咳嗽、痰中带血、胸闷、胸痛、发热等,与其他类型肺癌类似;而支气管黏液溢则是黏液型BAC区别于其他肺癌的一个较典型症状,但临床上出现率较低。本组中40%患者在行常规体检时发现病灶,无任何临床症状。

不同类型BAC的影像学改变有极大差异,CT检查较X线检查能更好的显示BAC的特征及分型。BAC的影像学改变可分为:孤立结节型(单个病灶)、弥漫结节型(3个以上病灶)、炎症浸润型三种类型。孤立结节型较为常见,本组所占比例为73.5%;而炎症浸润型由于影像学表现类似于肺内炎症浸润,极易误诊。本组病例中8例炎症浸润型BAC误诊6例,2例误诊为肺结核,4例误诊为肺炎,误诊时间2~4个月不等。

炎症浸润型BAC的典型影像学改变为:胸部CT可见肺部大片状高密度实变影,在实变影中可见有较大的支气管充气显影,而较小的支气管多不能显示,呈“枯树枝”状,实变影密度增高均匀一致,易与炎症混淆(图1A,1B)。枯树枝征的病理基础是由于整个支气管管道无气体充填而呈团块状或大片实变影。

枯树枝征为 BAC 的典型影像学改变,但并非 BAC 专有,极少数低分化腺癌也有可能出现枯树枝征(图 1C),但二者的临床病程完全不同,低分化腺癌患者的恶性程度高,病情进展快,存活期短,死亡率高。炎症浸润型所对应的病理组织类型常为黏液型或混合型 BAC(图 2)。

由于 BAC 的临床表现缺乏特异性,且较多患者临床症状不明显,常在常规体检时发现肺部病灶,这给 BAC 的早期诊断带来很大困难。当 X 线检查发现肺部可疑病灶时,应进一步做 CT 检查,并取组织标本进行病理学检查。影像学检查有类似

炎症或结核改变者,如经正规抗炎或抗结核治疗后病灶吸收不明显甚至扩大,应进一步检查以防止 BAC 的漏诊。术后病理检查是诊断 BAC 的金标准,但是细针穿刺活检和支气管镜灌洗仍是诊断不宜手术、或不能耐受手术、或弥漫性病变病例时的常用手段。细针穿刺活检目前临床上多采用经皮肺穿刺活检(transthoracic needle biopsy, TTNB)和经支气管镜肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)。CT 引导下 TTNB 是一种非常好的诊断方法,其准确率可达 74%~99%。本组病例中经皮肺穿刺 26 例,22 例获得病理诊断,准确率达 78%。由于 BAC

图 1 胸部 CT 影像

Figure 1 Chest CT image

A, B: 黏液型细支气管肺泡癌(肺窗位,纵隔窗位),右下肺大片实变影及浸润影,其中可见支气管充气征;
C: 低分化腺癌(肺窗位),两肺可见枯树枝征改变

图 2 病理组织图片

Figure 2 Pathological examination (HE staining ×200)

A: 黏液型细支气管肺泡癌,癌细胞呈柱状衬于肺泡表面,胞质内充满黏液,核小,位于基底部; B: 低分化腺癌,支气管粘膜周围癌细胞呈小片状分布,细胞近似圆形,胞质红染,核异型,癌组织周围纤维组织增生。

起源于肺的周边部,支气管镜检查对周边较小的病灶诊断意义不大,但深部毛刷刷检灌洗液细胞学检查有助于诊断。TBLB对于大的中心型病灶意义较大。

早期非黏液型BAC预后较好,而黏液型BAC患者预后较差。有局部进展的非黏液型BAC预后差。在肿瘤较大时,非黏液型BAC的诊断必须非常谨慎,应警惕在没有完全取材的肿瘤中可能存在浸润的区域^[5]。

Haruki等^[6]研究发现,在组织病理学诊断为混合型肺腺癌、病灶直径<3cm或更小的肺腺癌中,以BAC生长方式为主的病例所占比例较高。在肺腺癌中,肿瘤沿肺泡壁鳞屑状生长是一个良好的预后因子^[6,7]。

表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗晚期BAC的临床研究结果令人鼓舞^[8],在黏液型BAC中EGFR和表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)的共表达可作为高加索人群未来靶向治疗试验的靶点^[5]。只有极小部分的BAC患者可能从肺移植中获益^[9]。

近几年的研究提示,单纯BAC、BAC伴有小灶性浸润以及具有BAC成分的腺癌这三者常常具有相似的临床过程,如相对长的生存期、较高的胸内复发、较少的远处转移以及容易发生第二原发性肺癌等。这是因为事实上BAC常有小灶性浸润,腺癌常有不同程度的BAC成分。为此,根据临床工作需要,2007年中国肺癌临床指南已建议病理组织学将具有BAC特征的肺癌分为单纯的BAC、BAC伴局部浸润、具有BAC特征的腺癌三种类型。2011年初,国际肺癌研究学会、美国胸科学会、欧洲呼吸学会在《胸部肿瘤学杂志》上公布了关于肺腺癌的国际多学科分类新标准。新分类推荐不再使用BAC和混合型腺癌的名称,而代之以原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)和微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)。

随着2011年肺腺癌的国际多学科分类新标准的公布,BAC这一诊断名称将会渐渐淡出我们的视

野。但是,不管是BAC还是AIS,这类病变生长缓慢、分化良好但善变的特性都不会因此而改变^[10]。

【参考文献】

- [1] 韩一平,李强. 细支气管肺泡癌[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2009: 3.
- [2] Levy BP, Drilon RA, Makarian L, *et al.* Systemic approaches for multifocal bronchioloalveolar carcinoma: is there an appropriate target[J]? *Oncology*, 2010, 24(10): 888-898.
- [3] 朱元钰, 陈文彬. 呼吸病学[M]. 北京: 人民出版社, 2003: 1011-1041.
- [4] Barsky SH, Cameron R, Osann KE, *et al.* Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features[J]. *Cancer*, 1994, 73(4): 1163-1170.
- [5] Casali C, Rossi G, Marchioni A, *et al.* A single institution-based retrospective study of surgically treated bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung: clinicopathologic analysis, molecular features, and possible pitfalls in routine practice[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6): 830-836.
- [6] Haruki T, Shomori K, Shiomi T, *et al.* The morphological diversity of small lung adenocarcinoma with mixed subtypes is associated with local invasiveness and prognosis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(5): 763-768.
- [7] Anami Y, Iijima T, Suzuki K, *et al.* Bronchioloalveolar carcinoma (lepidic growth) component is a more useful prognostic factor than lymph node metastasis[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(8): 951-958.
- [8] Manson GV, Ma PC. Response to pemetrexed chemotherapy in lung adenocarcinoma-bronchioloalveolar carcinoma insensitive to erlotinib[J]. *Clin Lung Cancer*, 2010, 11(1): 57-60.
- [9] de Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, *et al.* Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(21): 4351-4356.
- [10] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, *et al.* International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(2): 244-285.

(编辑: 任开环)