

# 先天性肺囊腺瘤诊疗进展

李景娜 综述 马丽霜 审校

先天性肺囊腺瘤样畸形 (Congenital cystic adenomatoid malformation, CCAM) 是一种错构瘤样病变, 以肺组织多囊样增殖和终末支气管异常发育为特征, 从而引起一系列病理、生理变化的先天性疾病。该病年发病率为 1/35 000 ~ 10 000, 占先天性肺部畸形的 25% ~ 30%, 无肺叶、性别及种族差异<sup>[1-2]</sup>。大部分病例可经产前超声及 MRI 确诊, 手术是该病首选治疗方案<sup>[3]</sup>。现就 CCAM 的诊疗进展综述如下。

## 一、病理与发病机制

CCAM 具体发病机制尚不完全清楚, 目前较普遍的观点是由于胚胎发育时期某些因素的影响, 致使正常肺泡发育缺陷, 终末支气管多囊肿样增生, 而产生的一种错构瘤样病变<sup>[4]</sup>。

1. 病理: CCAM 的病理形态并非普通的囊肿与腺瘤的简单混合, 组织学检查显示其囊壁内膜包含多种上皮成分, 包括单层、假复层、复层立方或柱状纤毛上皮, 其排列呈无序状态, 且囊壁缺乏软骨组织。过度增生的终末支气管呈团块样结构, 无肺泡分化, 可与正常肺组织交通, 有正常血液供应<sup>[4]</sup>。

2. 发病机制: 支气管闭锁学说: Stocker J<sup>[5]</sup> 等首先提出 CCAM 可能与支气管闭锁相关, 但无证据证实。Moerman P<sup>[6]</sup> 等从 4 例 CCAM 的尸检中发现每例均有节段性支气管闭锁或缺如, 为以上假说提供了解剖证据, 认为是支气管闭锁导致支气管过度增生, 并推测 CCAM 是肺发育过程中细胞增生和凋亡的结果。生长因子学说: Fromont-Hankard G<sup>[7]</sup> 等提出神经胶质细胞衍生营养因子 (GDNF) 的异常表达与肺发育停滞有关。Sven C. Weber<sup>[8]</sup> 等发现 VEGF-VEGFR2 的过度表达与 CCAM 的发生有关, 但却不能用来鉴别 CCAM 与肺隔离症 (Bronchopulmonary Sequestration, BPS)。其它生长因子如 FGF、血小板源性生长因子 BB 等与该病的产生有关, 可单一或多因子联合作用<sup>[9-11]</sup>。遗传因素: 主要包括

HOXB5、Cyclin D1、PCNA、CC10 等的过度表达及 FABP-7 的抑制性表达, 以上基因的表达或抑制均与肺组织过度增生相关<sup>[11,12]</sup>。

## 二、分类

1. 组织学分类方法: 最早的组织学分类方法由 Stocker 于 1997 年首次提出, 依据尸检时切除肺脏囊肿的大小, 将 CCAM 分为 I、II、III 型<sup>[13]</sup>; 后于 2002 年又增加了两种新的亚型, 即 0 和 IV 型<sup>[14]</sup>。0 型: 累及所有肺叶, 一般伴有严重的心脏畸形, 常胎死宫内, 或生后仅能存活数小时, 患病率低于 2%。

① I 型: 大囊肿型, 单腔或多腔囊肿, 直径 > 2 cm, 通常累及一个肺叶, 囊腔内一般充满空气或黏液, 患病率为 60% ~ 70%。该型缺陷通常产生于肺发育过程中微管或假腺期的损伤。囊肿通过压迫周围正常肺组织, 导致新生儿呼吸衰竭, 从而威胁其生命, 该症状通常出现在新生儿生后 1 周内。该型 CCAM 通常不伴发其他畸形。② II 型: 微囊肿型, 单腔或多腔囊肿, 直径 < 2 cm, 通常累及一个肺叶, 患病率为 15% ~ 20%。该型 CCAM 与肺内型 BPS 相似, 但囊肿的组织学类型不同, 很多情况下, 两者可同时出现在同一个患者体内。此种类型 CCAM 可伴发多种先天畸形, 如食管闭锁、气管食管瘘、双侧肾发育不全、肠闭锁, 以及骨骼和中枢神经系统发育异常等。③ III 型: 混合型, 通常为实性肿块, 无囊腔, 直径 < 0.5 cm, 多发, 可累及全部肺叶或双肺, 患病率为 5% ~ 10%。显微镜下可见不规则的支气管结构, 被覆正常肺组织的立方上皮细胞。该型 CCAM 男性多于女性。增大的肺可引发胎儿纵膈移位, 导致对侧肺发育不全, 还可产生由腔静脉受压及心脏压塞引起的胎儿水肿。④ IV 型: 外周薄壁囊肿, 直径 > 7 cm, 通常表现为由肺炎或自发性气胸引起的肺功能障碍, 或是无症状的偶然发现, 囊内含大量气体, 患病率 < 10%。

2. 产前超声分类方法: Stocker 的分类方法具有一定的局限性, 不能精确描述产前胎儿的囊肿及全身水肿情况。Adzick NS<sup>[15]</sup> 等于 1985 年依据产前超声诊断情况对 CCAM 进行了新的分型。I 型: 大囊肿型, 单腔或多腔囊肿, 直径 > 5 mm。II 型: 微囊肿

型,实性,多发,直径 < 5 mm。

### 三、诊断

1. 产前诊断: 目前大多数 CCAM 均可在孕 18 ~ 22 周确诊。产前超声是胎儿 CCAM 的首选诊断方法,多数能定性诊断,可通过观测血供来源鉴别 CCAM 和叶内型 BPS,具有无创、简单、方便、花费少等优点,但受操作者主观影响大,且易受胎儿体位、肋骨影响,尤其是微囊性,表现为边界不清的回声略高区,易漏诊,在孕 28 ~ 37 周时很难经 US 检测到<sup>[16-18]</sup>。相较于 US, MRI 具有较高的软组织分辨能力,其视野较大,同一切面能清晰显示病变范围、患侧剩余肺的体积、纵膈及心脏移位程度、对侧肺受压程度以及是否合并胎儿水肿,而以上指标,尤其是胎儿水肿情况常是 CCAM 预后的参考指标,有助于产前对胎儿进行全面评估<sup>[17]</sup>。

2. 产后诊断: 虽然绝大多数 CCAM 均可经产前诊断确诊,但仍有少数被遗漏。大型囊肿产后不久即可出现相应临床表现,最常见为反复发作肺炎、发绀、呼吸困难、气胸等<sup>[2,19]</sup>。而较小的囊肿可暂时无症状。不论是否出现临床表现,金标准仍为影像学检查。有文献报道,X 线胸片对产后 CCAM 的检出率仅 61%,而 CT 的检出率可达到 100%,因此常将 CT 作为产后 CCAM 确诊的首选方法<sup>[3]</sup>。即使产前已确诊的 CCAM 患儿,在产后也应行胸部 CT 扫描,以进一步明确诊断。考虑到儿童可因大剂量辐射而罹患恶性肿瘤的风险,很多人建议可将无辐射,且更加清晰成像的 MRI 替代 CT 检查,但目前新生儿 MRI 检查必须对其进行全身麻醉,而该操作对新生儿可产生窒息等严重后果,因此,CT 仍为产后诊断 CCAM 的首选方法。

### 四、治疗

1. 产前治疗: 母胎医学的发展使得胎儿期治疗 CCAM 成为可能,主要干预治疗方法包括激素治疗、简单的羊水穿刺术、胸腔羊膜囊分流穿刺术、产时子宫外处理技术 (EXIT) 及开放性胎儿手术。而以上方法的治疗时机及适应证需统一标准进行评估,现在应用最为广泛的是 Crombleholme<sup>[20]</sup> 等于 2002 年提出的 CCAM 体积与胎儿头围比值 (CVR) 与 CCAM 水肿的关系。CVR 即肿块体积与胎儿头围的比值,  $CVR = (\text{长} \times \text{宽} \times \text{高} \times 0.523) / \text{胎儿头围}$ 。

激素治疗: 当  $CVR \geq 1.6$ , 无论伴或不伴大囊肿,胎儿有 80% 的机会发生水肿,可对母体进行产前类固醇激素治疗,以阻止病灶生长,缓解水肿<sup>[22,23]</sup>。

分流穿刺术: 如果有大囊肿或胸腔积液,应考虑分流穿刺治疗,包括简单的胸腔穿刺术及胸腔羊膜腔分流术,虽操作相对简单,创伤小,但其仅能起到暂时缓解的作用,不能根治,且胸腔羊膜腔分流术有发生早产、分流器位移或脓毒症的风险<sup>[21,22]</sup>。

胎儿外科手术: 当肿块巨大,  $CVR > 1.6$ , 且有明显压迫症状或纵膈移位,或存在胎儿水肿,不能等到出生后手术治疗时,可考虑进行胎儿外科手术,主要包括两种方式,即 EXIT 与开放性胎儿手术。EXIT 是指在剖宫产时胎儿娩出但不切断脐带,在维持胎儿-胎盘循环状态下对胎儿进行瘤体切除后,切断脐带让新生儿开始呼吸,手术存活率近 90%<sup>[26]</sup>。该手术避免了严重受压肺因呼气不畅引起的呼吸窘迫,但也有其不足之处,需要多学科间的周密合作,术者技术高超,手术时间短,手术期间母体及胎儿并发症增多等<sup>[24,25]</sup>。相较于 EXIT,开放性胎儿外科手术更具有灵活性,但有文献报道术后存活率 50%<sup>[27]</sup>。

2. 出生后治疗: 至目前为止,对出生后的 CCAM 予手术切除仍是首选治疗方式<sup>[3]</sup>。但手术时机、手术方式及手术切除范围仍存在争议。

手术时机: 近年来对于手术时机的争议主要在于无症状患儿是否需要早期手术及手术时间上, Aziz D<sup>[28]</sup> 等认为 CCAM 有自行消退的可能,加之早期手术风险大,认为可以随访观察而不手术。但考虑到随访期间无症状患儿随时都有发生并发症的风险, Tsai Y<sup>[29]</sup> 等对 105 例无症状的婴儿进行手术,病死率为 0,术后肺漏气发生率仅 2.9%。一些大型诊疗中心提出,对无症状患儿在生后 3 ~ 6 月龄进行手术可减少晚期并发症及缩短术后恢复时间,提高存活率<sup>[30-32]</sup>。作者认为,产前疑诊为 CCAM,生后 1 个月内应对其进行胸部 CT 检查,以便确诊及评估病情。确诊后患儿如有症状,则应尽快手术治疗;如无症状,可于患儿 2 至 6 月龄时择期手术治疗。

手术方式: 目前手术分为传统经胸肺叶切除术及胸腔镜下肺叶切除术两种方式。随着微创技术的发展,越来越多的医生选择经胸腔镜手术,近年来该方面报道也不断增多。Nasr A<sup>[33]</sup> 等对 2004—2009 年部分 CCAM 患儿开放及微创手术方式进行了 Meta 分析,认为经胸腔镜手术是可行及安全的,如果术者经验丰富,完全可替代开放性手术,但需要术者具有较高的腔镜操作技巧<sup>[34]</sup>。胸腔镜手术也有其局限,由于操作空间小,对大型及粘连重的 CCAM 仍建议行开放手术治疗<sup>[35]</sup>。

手术切除范围：手术可分为肺段切除、肺叶切除和全肺切除 3 种方式。肺叶切除术是 CCAM 患儿的首选切除方式，尤其对于新生儿，因为其肺组织尚有较强的生长及恢复能力。但如果病灶较小，发生于多个肺叶或患儿年龄过大，则应尽量考虑肺段切除术，以尽量保留正常肺组织及肺功能<sup>[35,36]</sup>。

总之，虽然 CCAM 的病因及发病机制至今未完全阐明，但产前诊断及微创外科技术在不断发展，CCAM 患儿存活率也在不断提升。

鉴于我国人口基数大，病例数较多，临床医师应抓住这一优势，重视对该病病例资料的收集，对患儿远期生存质量进行随访及记录，产科及小儿外科医师应加强联系，以便更好完成 CCAM 的诊疗工作。

### 参 考 文 献

- Lakhoo K. Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009, 94(1): F73-76. DOI: 10.1136/adc.2007.130542.
- Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management [J]. Pediatr Surg Int, 2008, 24(6): 643-57. DOI: 10.1007/s00383-008-2139-3.
- Calvert JK, Lakhoo K. Antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: postnatal investigation and timing of surgery [J]. J Pediatr Surg, 2007, 42(2): 411-414. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.10.015.
- Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations [J]. Semin Pediatr Surg, 2003, 12: 17-37. DOI: 10.1053/spsu.2003.00001
- Stocker JT, Madewa, JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum [J]. Hum. Pathol, 1977, 8(2): 156-171.
- Moerman P, Fryns JP, Vandenberghe K, et al. Pathogenesis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung [J]. Histopathology, 1992, 21(4): 315-321. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1992.tb00401.x.
- Fromont-Hankard G, Philippe-Chomette P, Delezoide AL, et al. Glial cell-derived neurotrophic factor expression in normal human lung and congenital cystic adenomatoid malformation [J]. Arch Pathol LabMed, 2002, 126(4): 432-436. DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<0432:GCDNFE>2.0.CO;2.
- Sven C. Weber, Hannes Sallmon, et al. The expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in congenital bronchopulmonary cystic malformations [J]. Eur J Pediatr Surg, 2012, 22(2): 127-132. DOI: 10.1055/s-0032-1308692.
- Silvia Gonzaga, Tiago Henriques-Coelho, et al. Cystic adenomatoid malformations are induced by localized FGF10 overexpression in fetal rat lung [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2008, 39(3): 346-355. DOI: 10.1165/rmb.2007-0290OC.
- Guillaume Lezmi, Virginie Verkarre, et al. FGF10 Signaling differences between type I pleuropulmonary blastoma and congenital cystic adenomatoid malformation [J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2013, 8: 130. DOI: 10.1186/1750-1172-8-130.
- Amy J. Wagner, Amber Stumbaugh, et al. Genetic analysis of congenital cystic adenomatoid malformation reveals a novel pulmonary gene: fatty acid binding protein-7 (brain type) [J]. International Pediatric Research Foundation, 2008, 64: 11-16. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318174eff8.
- Wang X, Wolgemuth DJ, Baxi LV. Overexpression of HOXB5, cyclin D1 and PCNA in congenital cystic adenomatoid malformation [J]. Fetal Diagn Ther, 2011, 29: 315-320. DOI: 10.1159/000322738.
- Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum [J]. Hum Pathol, 1977, 8(2): 155-171.
- Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation: a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatous malformation of the lung [J]. Histopathology, 2002, 41(Suppl 2): 424-431.
- Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history [J]. J Pediatr Surg, 1985, 20(5): 483-488.
- Gajewska-Knapik K, Impey L, et al. Congenital lung lesions: Prenatal diagnosis and intervention [J]. Semin Pediatr Surg, 2015, 24(4): 156-159. DOI: 10.1053/j.semped-surg.2015.01.012.
- 董素贞, 朱铭, 钟玉敏, 等. 胎儿先天性肺囊腺瘤样畸形的 MRI 诊断与鉴别诊断 [J]. 放射学实践, 2011, 26(2): 172-175. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0313.2011.02.014.
- Dong SZ, Zhu M, Zhong YM, et al. Diagnosis of fetal congenital cystic adenomatoid malformation of the lung by MRI [J]. Radiol Practice, 2011, 26(2): 172-175. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0313.2011.02.014.
- Cavoretto P, Molina F, Poggi S, et al. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 32(6): 769-783. DOI: 10.1002/uog.6218.
- Tawil MI, Pilling DW. Congenital cystic adenomatoid mal-

- formation; is there a difference between the antenatally and postnatally diagnosed cases? [J]. *Pediatr Radiol*, 2005, 35 (1): 79–84. DOI: 10.1007/s00247-004-1331-4.
- 20 Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung [J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(3): 311–338. DOI: 10.1053/jpsu.2002.30832.
- 21 Schrey S, Kelly EN, Langer JC, et al. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformation of the lung [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 39(5): 515–520. DOI: 10.1002/uog.11084.
- 22 孙瑜. 胎儿先天性肺囊腺瘤的筛查与诊治 [J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(9): 532–534. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2013.09.007.  
Sun Y. Screening, diagnosis and treatment of congenital cystic adenomatoid malformation in fetuses. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2013, 16(9): 532–534. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2013.09.007.
- 23 Tsao K, Hawgood S, Vu L, et al. Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy [J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(3): 508–510. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50089.
- 24 Moldenhauer JS. Ex Utero Intrapartum Therapy [J]. *Semin in Pediatr Surg*, 2013, 22(1): 44–49. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.10.008.
- 25 郑锦涛, 唐建华, 刘国庆, 等. 产时子宫外处理技术治疗胎儿先天性肺囊性腺瘤样畸形的初步探讨 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2014, 13(1): 51–54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2014.01.015.  
Zhen JT, Tang JH, Liu GQ, et al. The experience of EX utero Intrapartum Treatment to treat congenital cystic adenomatoid malformation of the lung in fetal [J]. *J Clin Ped Sur*, 2014, 13(1): 51–54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2014.01.015.
- 26 Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, et al. The ex utero intrapartum therapy procedure for high-risk fetal lung lesions [J]. *J Pediatr Surg*, 2005, 40(6): 1038–43. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.03.024.
- 27 Adzick NS. Management of Fetal Lung Lesions [J]. *Clin Perinatol*, 2009, 36(2): 363–376. DOI: 10.1016/j.clp.2009.03.001.
- 28 Aziz D, Langer JC, Tuuha SE, et al. Prenatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation: to resect or not? [J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(3): 329–334.
- 29 Tsai AY, Liechty KW, Hedrick HL, et al. Outcomes after postnatal resection of prenatally diagnosed asymptomatic congenital cystic lung lesions [J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(3): 513–517. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.032.
- 30 Laberge JM, Bratu I, Flageole H. The management of asymptomatic congenital lung malformations [J]. *Paediatr Respir Re, v 2004*, 5: 305–312. DOI: 10.1016/S1526-0542(04)90055-3.
- 31 Kim YT, Kim JS, Park JD, et al. Treatment of congenital cystic adenomatoid malformation: does resection in the early postnatal period increase surgical risk [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 27(4): 658–661. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.028.
- 32 Stanton M, Davenport M. Management of congenital lung lesions [J]. *Early Hum Dev*, 2006, 82(5): 289–295. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2006.02.006.
- 33 Nasr A, Bass J. Thoracoscopic vs open resection of congenital lung lesions: a metaanalysis [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(5): 857–861. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.01.036.
- 34 Kulaylat AN, Engbrecht BW, Hollenbeak CS, et al. Comparing 30-day outcomes between thoracoscopic and open approaches for resection of pediatric congenital lung malformations: Evidence from NSQIP [J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(10): 1716–1721. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.06.007.
- 35 Sidney M. Johnson, Nalani Grace, et al. Thoracoscopic segmentectomy for treatment of congenital lung malformations [J]. *J of Pediatr Surg*, 2011, 46(12): 2265–2269. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.09.012.
- 36 Kim HK, Choi YS, Kim K, et al. Treatment of Congenital Cystic Adenomatoid Malformation: Should Lobectomy Always Be Performed? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86(1): 249–53. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.036.

(收稿日期: 2016-12-19)

(本文编辑: 王爱莲)

**本刊引文格式:** 李景娜, 马丽霜. 先天性肺囊腺瘤诊疗进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2017, 16(2): 194–197. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.021.

**Citing this article as:** Li JN, Ma LS. Clinical progress in diagnosis and treatment of congenital cystic adenomatoid malformation [J]. *J Clin Ped Sur*, 2017, 16(2): 194–197. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.021.