

细胞核直径在鉴别诊断肺炎炎症性病变和肺腺癌中的研究

白越¹, 包诗田², 秦瑞³, 刁晗⁴, 杨武迪¹, 苗森^{3*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²瑞安市人民医院病理科, 浙江 瑞安

³济宁医学院附属医院病理科, 山东 济宁

⁴昆山市第一人民医院病理科, 江苏 昆山

收稿日期: 2025年5月19日; 录用日期: 2025年6月11日; 发布日期: 2025年6月18日

摘要

背景: 肺癌是世界范围内发病率最高的肿瘤, 其中肺腺癌为主要的组织学类型, 病理学表现多样, 是全球肿瘤相关疾病死亡的主要原因。肺的炎症性病变和肺腺癌有时在病理组织和形态学上存在相似之处, 给鉴别诊断带来了困难。病理学上常用细胞核形态异常程度来区分疾病的良恶性, 但目前尚无统一诊断标准。因此, 本文以肺结节的细胞核为研究对象, 对其直径进行测量并统计分析, 为鉴别诊断肺炎炎症性病变、原位腺癌和浸润性腺癌提供了一个新的思路。方法: 收集济宁医学院附属医院的肺泡上皮增生、原位腺癌及浸润性腺癌病例各30例, 病灶组织切片进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色和TTF-1免疫组化染色(Immunohistochemistry, IHC)。使用iViewer极速数字切片浏览器软件在每个切片病变最显著处随机寻找3个肺泡结构, 测量细胞核直径, 并统计每个肺泡中最大细胞核与最小细胞核(largest nuclear/smallest nuclear, L/S)比值。结果: 3种疾病的HE染色与TTF-1的免疫组化染色所统计出的比值结果差异均无统计学意义(浸润性腺癌组 $P = 0.21$, 原位腺癌组 $P = 0.06$, 肺泡上皮增生组 $P = 0.21$)。3种疾病每两组之间的L/S比值分布差异均有统计学意义($P < 0.001$)。浸润性腺癌的L/S比值最大, 其中位数95%的置信区间(confidence intervals, CI)范围为4.26~4.44, 其次是原位腺癌, 中位数95%CI为2.27~2.39, 肺泡上皮增生的L/S比值最小, 同上为1.58~1.64。结论: 肺炎炎症性病变、原位腺癌与浸润性腺癌的细胞核最大直径与最小直径的比值的差异有统计学意义($P < 0.05$), 可以作为鉴别这三种疾病的参考。

关键词

肺泡上皮增生, 原位腺癌, 浸润性腺癌, 细胞核直径, 细胞核直径比, 鉴别诊断

The Value of Nuclear Diameter in the Differential Diagnosis of Pulmonary Lesions and Lung Adenocarcinoma

*通讯作者。

文章引用: 白越, 包诗田, 秦瑞, 刁晗, 杨武迪, 苗森. 细胞核直径在鉴别诊断肺炎炎症性病变和肺腺癌中的研究[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 642-650. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43391

Yue Bai¹, Shitian Bao², Rui Qin³, Han Diao⁴, Wudi Yang¹, Sen Miao^{3*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Pathology, Ruian City People's Hospital, Ruian Zhejiang

³Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

⁴Department of Pathology, Kunshan First People's Hospital, Kunshan Jiangsu

Received: May 19th, 2025; accepted: Jun. 11th, 2025; published: Jun. 18th, 2025

Abstract

Background: Lung cancer is the most prevalent tumor in the world, with lung adenocarcinoma being the main histological type. It has diverse pathological manifestations and is the leading cause of cancer-related death worldwide. Inflammatory lesions of the lung and lung adenocarcinoma sometimes have histopathological and morphologic similarities, which make differential diagnosis difficult. In pathology, the degree of nuclear abnormality is often used to distinguish benign and malignant diseases. Therefore, this study takes the nucleus of pulmonary nodules as the research object and measures their diameters, which provides a new idea for the differential diagnosis of pneumonia lesions, adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma. **Methods:** Thirty cases of alveolar epithelial hyperplasia, 30 cases of adenocarcinoma in situ and 30 cases of invasive adenocarcinoma were collected from the Affiliated Hospital of Jining Medical University. The lesion tissue sections of were stained for hematoxylin-eosin (HE) staining and TTF-1 immunohistochemical (IHC) staining. The iViewer digital slice software was used to randomly find 3 alveolar structures in each slice, measure the nuclear diameter, and calculate the ratio of the largest and smallest nuclear nuclei (L/S) in each alveolar. **Results:** There was no significant difference in the ratio between HE staining and TTF-1 immunohistochemical staining for each disease ($P = 0.21$ for invasive adenocarcinoma, $P = 0.06$ for in-situ adenocarcinoma, and $P = 0.21$ for alveolar epithelial hyperplasia). The differences in ratio distribution between each two groups of the three diseases were statistically distinct ($P < 0.001$). The ratio of L/S in invasive adenocarcinoma was the largest, with a median 95% confidence interval of 4.26~4.44, followed by adenocarcinoma in situ, with a median 95% confidence interval of 2.27~2.39, and the ratio of alveolar epithelial hyperplasia was the smallest, with a median 95% confidence interval of 1.58~1.64. The differences in the ratio distribution between each two groups of the three diseases were statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusions:** The ratio of maximum to minimum nuclear diameter among Inflammatory lesions of the lung, adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma were statistically significant ($P < 0.05$), which could be used as a reference for differentiating these three diseases.

Keywords

Alveolar Epithelial Hyperplasia, Adenocarcinoma in Situ, Invasive Adenocarcinoma, Nuclear Diameter, Nuclear Diameter Ratio, Differential Diagnosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肺癌是世界范围内发病率最高的肿瘤，分别占全球肿瘤发病率和死亡率的 11.6%和 18.4%，根据其组织学来源大致分为两种亚型：小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)，NSCLC 约

占肺癌的 85%以上[1][2]; 其中 NSCLC 主要包括肺鳞癌和肺腺癌, 其中肺腺癌的发病率正逐年增加, 已成为 NSCLC 的首要组织学亚型[3]。肺的炎症性病变根据病因可分为感染性肺炎、理化性肺炎和变态反应性肺炎等, 其典型的病理学表现为肺泡上皮增生, 常为肺泡上皮细胞受到炎症因子刺激后产生的良性反应性增生, 一般预后较好, 与肺腺癌的治疗方法和转归截然不同。早期正确诊断肺部疾病的病理学类型有助于临床医生尽早进行相应的治疗以改善患者的预后。然而, 肺炎性病变与肺腺癌早期在影像学 and 病理学表现上比较类似, 在病理形态学上, II 型肺泡上皮细胞增生反应表现出一定的异型性, 组织形态会与肿瘤细胞呈贴壁生长的原位腺癌相似, 也可能被误诊为癌[4], 给临床诊断带来一定困扰, 因此探索二者的简单有效的鉴别诊断方式便尤为重要。细胞核大小和形态一直作为病理学家判断疾病良恶性的方式之一, 核分级在疾病的鉴别诊断上具有重要意义[5]。炎症刺激会导致肺泡细胞的修复增生, 细胞核也会发生一定程度增大, 其组织形态在某些情况下与肺腺癌相似, 难以区分。为了深入鉴别炎症病变导致的细胞核增大和癌症引起的细胞核异常增大之间的差别, 我们可对细胞核进行直径测量, 明确它们的差异。甲状腺转录因子 1 (TTF-1), 是由位于染色体 14q13 上的基因合成的一种 38 kDa 的核蛋白, 也被称为 NKX2A 蛋白[6], 主要存在于肺泡上皮细胞和克拉拉细胞的细胞核中, TTF-1 染色的细胞核范围界限相对于 HE 染色切片更清晰, 测量的结果更准确。肺腺癌的病理类型包括非典型腺瘤样增生、原位腺癌、微浸润腺癌和浸润性腺癌, 其中, 病灶大小的确定对于肺腺癌病理分型非常重要[7], 浸润性腺癌的诊断标准是至少一处浸润成分的最大径大于 0.5 cm [8], 然而, 有时“浸润细胞”的成分无法确定, 会严重干扰原位癌是否真正发生浸润, 给原位腺癌的鉴别诊断带来困难, 因此, 对测量细胞核大小为鉴别诊断疾病良恶性提供了思路。

有研究通过对细胞核质比的测量分析, 得出了有助于诊断的结论。Layfield 等人做过一项关于测量支气管脱落细胞的核面积和核质比的研究, 研究结果表明良性病例与恶性病例的核质比分布有统计学差异, 并根据核质比大小对于疾病的良恶性判断给出定量的分界标准[9], 为区分肺癌和肺炎提供了好的借鉴思路。但目前关于肺的细胞核直径测量的鲜有报道, 因此, 本文就最大细胞核与最小细胞核进行测量并分析最大核与最小核直径(largest nuclear/smallest nuclear, L/S)比, 旨在通过这种测量方法验证肺部炎症性病变、原位腺癌和浸润性腺癌的细胞核大小之间的差异, 以助于在鉴别困难时辅助诊断。

2. 资料方法

2.1. 资料

在这项回顾性研究中, 收集了肺泡上皮增生、原位腺癌及浸润性腺癌患者肺部病理组织各 30 例, 3 种疾病均选择具有代表性的病例, 研究其病变部位对应的 HE 染色切片和 TTF-1 免疫组织化学切片。患者术前均签署标本使用知情同意书, 本研究不增加患者任何临床和经济负担, 研究获得济宁医学院附属医院医学科学研究伦理委员会批准(审批号 2021-08-C015)。

2.2. HE 染色和 TTF-1 的 IHC 染色

HE 染色: 取患者肺部病理组织进行石蜡包埋, 切片脱蜡至水, 即二甲苯脱蜡, 无水乙醇梯度溶液水洗, 蒸馏水清洗。苏木精染液染色 3~5 min, 盐酸乙醇溶液分化, 碳酸锂饱和水溶液反蓝, 蒸馏水清洗。伊红染料染色 1~3 min, 蒸馏水清洗。梯度浓度酒精脱水, 二甲苯浸泡至透明, 树胶封片。

TTF-1 的 IHC 染色: 将患者肺部病理组织切片脱蜡至水, 加入 EDTA 抗原修复液进行高压热修复 3 min, 自然冷却至室温, PBS 冲洗。3% H₂O₂ 溶液室温孵育 15 min, 加一抗(福州迈新生物有限公司, MAB-0599), 室温孵育 60 min, PBS 冲洗。加二抗, 室温孵育 30 min, PBS 冲洗。DAB 显色, 苏木素衬染。梯度浓度酒精脱水, 二甲苯浸泡至透明, 树胶封片。

2.3. 统计方法

本研究采用两种切片进行测量,以提高测量数据的准确性。分别在每张 HE 染色和 TTF-1 的 IHC 切片显著病灶处随机选取 3 处较为完整的病变肺泡,测量对象为肺泡上皮细胞,排除脱落细胞、重叠细胞和染色不清晰细胞。统一选细胞核的最长径作为测量标准,用 iViewer 数字切片浏览器软件测量肺泡细胞最大核与最小核直径并计算 L/S 比。

2.4. 观察指标

L/S 比值。

2.5. 统计学方法

采用 GraphPad Prism 软件对数据进行统计分析。本研究为完全随机设计,数据的正态性检验使用 Shapiro-Wilk 法,HE 和 TTF-1 之间差异的比较使用 Mann-Whitney U 检验,三组疾病差异的比较用 Dunn's 法,总体参数用中位数表示,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

分别使用 HE 染色和 TTF-1 的 IHC 对三种疾病的石蜡切片进行染色,结果显示,TTF 可在细胞核中定位,且轮廓较为清晰,可以作为细胞核大小判断指标(图 1(a)~(c))。对细胞核大小进行测量,并开展 L/S 比值统计得知,3 种疾病的实用两种方法测量得出的 L/S 比值差异无统计学意义(浸润性腺癌组 $P = 0.21$,原位腺癌组 $P = 0.06$,肺泡上皮增生组 $P = 0.21$,见图 1(d),表 1),可认为 HE 染色和 TTF-1 染色所得出的结果大致相同。

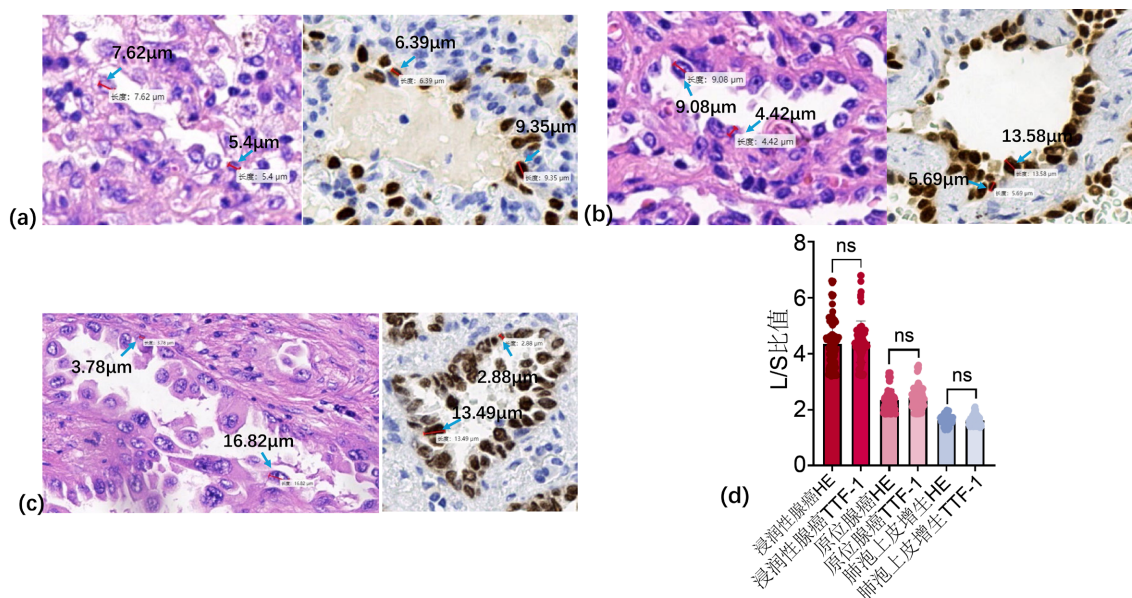


Figure 1. Nuclear diameter measurement and difference comparison of IHC staining for HE and TTF-1 in each disease. (a) HE staining for alveolar epithelial hyperplasia and IHC staining for TTF-1; (b) HE staining for adenocarcinoma in situ and IHC staining for TTF-1; (c) HE staining for invasive adenocarcinoma and IHC staining for TTF-1; (d) Differences in L/S ratios obtained by the two methods for disease practice

图 1. 各疾病 HE 和 TTF-1 的 IHC 染色细胞核直径测量及差异比较。(a) 肺泡上皮增生 HE 染色与 TTF-1 的 IHC 染色; (b) 原位腺癌 HE 染色与 TTF-1 的 IHC 染色; (c) 浸润性腺癌 HE 染色与 TTF-1 的 IHC 染色; (d) 疾病实用两种方法所得 L/S 比值差异

Table 1. Statistical analysis of the differences in L/S ratios obtained by the two methods for each disease
表 1. 各疾病实用两种方法所得 L/S 比值差异的统计学分析

X	浸润性腺癌 TTF-1	原位腺癌 TTF-1	肺泡上皮增生 TTF-1
vs.	vs.	vs.	vs.
Y	浸润性腺癌 HE	原位腺癌 HE	肺泡上皮增生 HE
Mann Whitney 检验			
P 值	0.2115	0.0554	0.2147
精确还是近似 P 值?	精确	精确	精确
P 值摘要	ns	ns	ns
显著不同(P < 0.05)?	否	否	否
一尾还是双尾 P 值?	双尾	双尾	双尾
X,Y 列的秩和	7708, 8583	7476, 8815	8580, 7711
Mann-Whitney U	3613	3381	3616

对三组疾病 L/S 比值的差异进行进一步分析,HE 染色切片中肺泡上皮增生 L/S 比值的中位数为 1.63,原位腺癌为 2.29,浸润性腺癌为 4.22(见图 2(a),表 2),TTF-1 的 IHC 染色切片中肺泡上皮增生 L/S 比值的中位数为 1.59,原位腺癌为 2.40,浸润性腺癌为 4.39(图 2(b),表 3),以上结果均提示无论是在 HE 切片还是 TTF-1 切片,三种疾病每两组之间的 L/S 比值分布差异均有统计学意义($P < 0.001$,见图 2(c),表 4)。将 HE 切片与 TTF-1 切片所测量的 L/S 比值合并,得到三组新的数值,其中肺泡上皮增生的 L/S 比值的中位数为 1.60,原位腺癌为 2.36,浸润性腺癌为 4.35(见图 3(a),表 5),三组疾病经统计学分析两两之间同样存在统计学差异(见图 3(b),表 6),由此得知浸润性腺癌 L/S 比值的中位数最大,其次为原位腺癌,肺泡上皮增生的比值最小。肺泡上皮增生 L/S 比值中位数的 95%置信区间的范围在 1.58~1.64 之间,原位腺癌为 2.27~2.39,浸润性腺癌为 4.26~4.44(见表 5),可以采用部分数据作为参考。因此,可通过测量肺泡细胞中最大核与最小核的比值来辅助鉴别三种疾病。

Table 2. Descriptive statistics of L/S ratios obtained by HE staining methods
表 2. HE 染色方法所得 L/S 比值描述性统计

	浸润性腺癌	原位腺癌	肺泡上皮增生
样本含量	90	90	90
最小值	3.20	1.84	1.28
下四分位数	3.68	2.05	1.51
中位数	4.22	2.29	1.63
上四分位数	4.68	2.49	1.73
最大值	6.60	3.32	1.98
范围	3.41	1.48	0.70
95%的 CI			
实际置信水平	95.54%	95.54%	95.54%
置信下限	4.00	2.18	1.59
置信上限	4.48	2.37	1.68

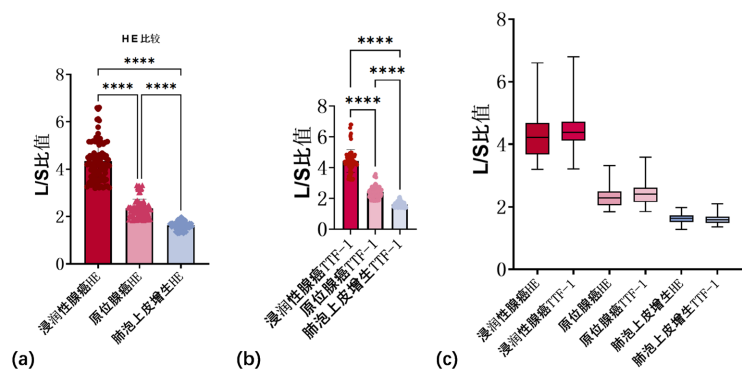


Figure 2. Differences and distribution of L/S ratios obtained by IHC staining methods for HE and TTF-1 in each disease. (a) differences in L/S ratios obtained by HE staining methods for each disease; (b) differences in L/S ratios obtained by TTF-1 IHC staining methods for each disease; (c) distributions of L/S ratios obtained by the two methods applied for each disease

图 2. 各疾病 HE 与 TTF-1 的 IHC 染色方法所得 L/S 比值差异及分布。(a) 各疾病 HE 染色方法所得 L/S 比值差异；(b) 各疾病 TTF-1 的 IHC 染色方法所得 L/S 比值差异；(c) 各疾病实用两种方法所得 L/S 比值分布

Table 3. Descriptive statistics of L/S ratio obtained by IHC staining method for TTF-1

表 3. TTF-1 的 IHC 染色方法所得 L/S 比值描述性统计

	浸润性腺癌	原位腺癌	肺泡上皮增生
样本含量	90	90	90
最小值	3.22	1.85	1.35
下四分位数	4.12	2.15	1.49
中位数	4.39	2.40	1.59
上四分位数	4.73	2.61	1.68
最大值	6.80	3.59	2.10
范围	3.58	1.74	0.74
95%的 CI			
实际置信水平	95.54%	95.54%	95.54%
置信下限	4.31	2.28	1.55
置信上限	4.51	2.50	1.62

Table 4. Comparison of L/S ratio differences obtained by the two methods for each disease

表 4. 各疾病实用两种方法所得 L/S 比值差异分别比较

Dunn's 多重比较检验	HE			TTF-1		
	平均秩差	显著?	校正 P 值	平均秩差	显著?	校正 P 值
浸润性腺癌 vs. 原位腺癌	90.23	是	<0.0001	89.66	是	<0.0001
浸润性腺癌 vs.肺泡上皮增生	178.5	是	<0.0001	178.3	是	<0.0001
原位腺癌 vs.肺泡上皮增生	88.31	是	<0.0001	88.64	是	<0.0001

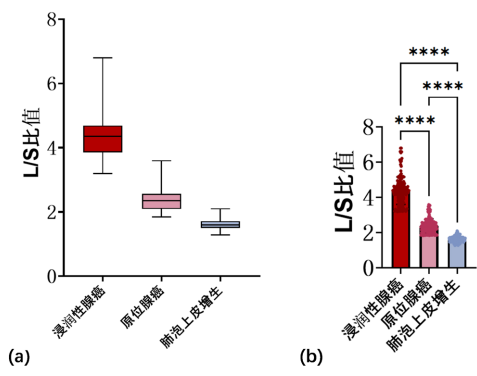


Figure 3. Differences and distribution of L/S ratios in the pooled data of each disease. (a) distribution of L/S ratios in the pooled data of each disease; (b) differences in L/S ratios in the pooled data of each disease

图 3. 各疾病合并数据 L/S 比值差异及分布。(a) 各疾病合并数据 L/S 比值分布；(b) 各疾病合并数据 L/S 比值差异

Table 5. Descriptive statistics of L/S ratios obtained from pooled data for each disease

表 5. 各疾病合并数据所得 L/S 比值的描述性统计

	浸润性腺癌	原位腺癌	肺泡上皮增生
样本含量	180	180	180
最小值	3.20	1.84	1.28
下四分位数	3.86	2.09	1.50
中位数	4.35	2.36	1.60
上四分位数	4.69	2.60	1.72
最大值	6.80	3.59	2.10
范围	3.60	1.75	0.82
95%的 CI			
实际置信水平	97.61%	97.61%	97.61%
置信下限	4.26	2.27	1.58
置信上限	4.44	2.39	1.64

Table 6. Statistical analysis of the differences in L/S ratios obtained from the combined data of each disease

表 6. 各疾病合并数据所得 L/S 比值差异的统计学分析

Dunn's 多重比较检验	平均秩差	显著?	校正 P 值
浸润性腺癌 vs.原位腺癌	179.7	Yes	<0.0001
浸润性腺癌 vs.肺泡上皮增生	356.5	Yes	<0.0001
原位腺癌 vs.肺泡上皮增生	176.8	Yes	<0.0001

4. 讨论

肺炎症引起的肺泡上皮增生有时与肺腺癌的异常增生的肺泡上皮细胞的结构形态相似，不易区分，但二者性质不同，治疗手段和预后也不同，因此，区分良性和恶性病变对于临床后续治疗和疾病预后中起着十分关键的作用。细胞核大小和形态的改变是癌症的显著特征，病理学通常把核质比增加，细胞核

异型程度作为疾病恶性程度的指标并对其进行分级[10]。既往研究中有对细胞核和细胞质的面积进行测量,探索核质比在诊断中的意义,但目前探索疾病中的细胞核直径变化程度的研究仍较少,而本文基于不同疾病细胞反应性不同和细胞核的生长影响因素不同等原因而造成的细胞核大小不一致来研究其鉴别诊断的意义。

细胞核在炎症和癌症中的增生机制不同,导致不同肺部疾病细胞核异型程度存在差异。II型肺泡上皮细胞具有干细胞活性[11],其损伤后具有分化为I型肺泡上皮细胞的能力。在肺的炎症性病变中,炎症因子的刺激使II型肺泡上皮细胞释放细胞因子和趋化因子,将单核细胞和巨噬细胞募集到肺泡中[12],释放更多的炎性介质,从而激活免疫反应,促进肺泡上皮的增生[13][14],这种情况下,增生的肺泡上皮细胞通常核异型性较小。癌症细胞通常会发生基因突变和染色体异常,原癌基因活化和抑癌基因失活会引起细胞核形态改变,如EGFR、KRAS和BRAF等基因的突变被认为与腺癌的发生和发展有关[15],此外,染色体数目的增加也可能导致细胞核增大[16][17],因此,与炎症性病变不同,腺癌的细胞核增大会比较明显。

本研究使用两种HE染色和TTF-1两种染色切片进行测量分析,目的是提高测量结果的准确性。两种测量数据进行统计学分析表明,二者差异无统计学意义,因此,测量的数据结果信度较高。

本研究的结果表明,HE染色切片与TTF-1染色切片中,肺炎症性病变、原位腺癌、浸润性腺癌的细胞核直径两两之间的差异均具有统计学意义($P < 0.001$),两种方法的合并数据得出了同样的结果。其中肺泡上皮增生的L/S比值的中位数为1.60,95%的置信区间的范围在1.58~1.64之间,原位腺癌L/S比值的中位数为2.36,95%的置信区间为2.27~2.39,浸润性腺癌的中位数为4.35,95%的置信区间为4.26~4.44,细胞核的大小变化程度从肺泡上皮增生、原位腺癌到浸润性腺癌逐渐增大,表明肺泡上皮增生的核异型性较小,原位腺癌其次,而浸润性腺癌有较大的核异型性。因此,当鉴别诊断困难时,可根据L/S比值中位数95%置信区间的范围辅助鉴别这三种疾病,且细胞核大小的测量相对简单快速,经济学上可以减少额外使用其他检测技术的成本,在一定程度上能提高经济学效益。

5. 结论

肺泡上皮增生、原位腺癌和浸润性腺癌中细胞核大小存在显著的统计学差异。细胞核大小变化在炎症病变中最小,原位腺癌其次,浸润性腺癌变化最大,在区分肺炎症性病变、原位腺癌和浸润性腺癌有困难时,最大核与最小核的比值比较可以提供帮助。由于本研究病例数有限,可能受患者年龄、性别、吸烟史等混杂因素影响,后续会进一步扩大研究范围并将此类因素考虑在内以获得更明确的鉴别标准。

参考文献

- [1] Imyanitov, E.N., Iyevleva, A.G. and Levchenko, E.V. (2021) Molecular Testing and Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Status and Perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **157**, Article ID: 103194. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103194>
- [2] Leiter, A., Veluswamy, R.R. and Wisnivesky, J.P. (2023) The Global Burden of Lung Cancer: Current Status and Future Trends. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 624-639. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00798-3>
- [3] Sucony, L., Rassl, D., Barker, A., McCaughan, F. and Rintoul, R. (2021) Adenocarcinoma Spectrum Lesions of the Lung: Detection, Pathology and Treatment Strategies. *Cancer Treatment Reviews*, **99**, Article ID: 102237. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102237>
- [4] Witt, B.L., Wallander, M.L., Layfield, L.J. and Hirschowitz, S. (2012) Respiratory Cytology in the Era of Molecular Diagnostics: A Review. *Diagnostic Cytopathology*, **40**, 556-563. <https://doi.org/10.1002/dc.22858>
- [5] Flores, L.F., Tader, B.R., Tolosa, E.J., Sigafos, A.N., Marks, D.L. and Fernandez-Zapico, M.E. (2021) Nuclear Dynamics and Chromatin Structure: Implications for Pancreatic Cancer. *Cells*, **10**, Article 2624. <https://doi.org/10.3390/cells10102624>
- [6] Wick, M.R., Leslie, K.O., Ritter, J.H. and Mills, S.E. (2018) Malignant and Borderline Mesothelial Tumors of the Pleura.

- In: Leslie, K.O. and Wick, M.R., Eds., *Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach*, Elsevier, 723-762.e3. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-44284-8.00021-1>
- [7] Borczuk, A.C. (2022) Updates in Grading and Invasion Assessment in Lung Adenocarcinoma. *Modern Pathology*, **35**, 28-35. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00934-3>
- [8] Willner, J., Narula, N. and Moreira, A.L. (2023) Updates on Lung Adenocarcinoma: Invasive Size, Grading and Stas. *Histopathology*, **84**, 6-17. <https://doi.org/10.1111/his.15077>
- [9] Layfield, L.J., Zhang, T., Esebua, M. and Schmidt, R.L. (2021) Atypia in Pulmonary Cytology: A Cytomorphometric Analysis of the Spectrum of Changes between Benign and Malignant. *Diagnostic Cytopathology*, **49**, 909-914. <https://doi.org/10.1002/dc.24769>
- [10] Zink, D., Fischer, A.H. and Nickerson, J.A. (2004) Nuclear Structure in Cancer Cells. *Nature Reviews Cancer*, **4**, 677-687. <https://doi.org/10.1038/nrc1430>
- [11] Hogan, B.L.M., Barkauskas, C.E., Chapman, H.A., Epstein, J.A., Jain, R., Hsia, C.C.W., *et al.* (2014) Repair and Regeneration of the Respiratory System: Complexity, Plasticity, and Mechanisms of Lung Stem Cell Function. *Cell Stem Cell*, **15**, 123-138. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.07.012>
- [12] LaCanna, R., Liccardo, D., Zhang, P., Tragesser, L., Wang, Y., Cao, T., *et al.* (2019) Yap/Taz Regulate Alveolar Regeneration and Resolution of Lung Inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 2107-2122. <https://doi.org/10.1172/jci125014>
- [13] Katsura, H., Kobayashi, Y., Tata, P.R. and Hogan, B.L.M. (2019) IL-1 and TNF α Contribute to the Inflammatory Niche to Enhance Alveolar Regeneration. *Stem Cell Reports*, **12**, 657-666. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.02.013>
- [14] Dukhinova, M., Kokinos, E., Kuchur, P., Komissarov, A. and Shtro, A. (2021) Macrophage-Derived Cytokines in Pneumonia: Linking Cellular Immunology and Genetics. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **59**, 46-61. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.11.003>
- [15] Inamura, K. (2018) Clinicopathological Characteristics and Mutations Driving Development of Early Lung Adenocarcinoma: Tumor Initiation and Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1259. <https://doi.org/10.3390/ijms19041259>
- [16] Fischer, E.G. (2020) Nuclear Morphology and the Biology of Cancer Cells. *Acta Cytologica*, **64**, 511-519. <https://doi.org/10.1159/000508780>
- [17] Singh, I. and Lele, T.P. (2022) Nuclear Morphological Abnormalities in Cancer: A Search for Unifying Mechanisms. In: Kloc, M. and Kubiak, J.Z., Eds., *Nuclear, Chromosomal, and Genomic Architecture in Biology and Medicine*, Springer, 443-467. https://doi.org/10.1007/978-3-031-06573-6_16