

• 病例报告 •

酷似肺腺癌的肿瘤—经典型细支气管腺瘤 1 例报告

王星辉

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.035

【中图分类号】 R365 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0401-03

肺细支气管腺瘤 (bronchiolar adenoma, BA) 是近年来逐渐被认识的一种肺良性肿瘤, 该肿瘤无论在影像学还是在病理形态学上均与肺腺癌相似, 在临床工作中极易误诊, 本文拟对 1 例 BA 患者进行回顾性分析, 现报道如下。

1 病例

1.1 一般情况 患者女性, 48 岁, 2021 年 2 月 12 日患者受凉后出现阵发性咳嗽, 咳白色黏痰, 院外自服药物治疗 (具体药物名称剂量及频率不详), 上述症状反复出现。2021 年 8 月 25 日胸部 CT 扫描显示左肺下叶片状磨玻璃病灶, 巢样改变, 强化不明显, 最长径约 1.5 cm, 见封三图 6, 考虑癌性结节, 建议抗炎后复查。抗炎治疗 6 d 后, 经山东省立医院影像远程会诊, 意见为左肺下叶后基底段多房囊性改变, 并肺门淋巴结肿大, 肿瘤不排除。患者要求手术治疗, 于 2021 年 9 月 12 日行胸腔镜左肺下叶肿物楔形切除术。术中见胸内无胸水, 无粘连, 斜裂发育好, 肿物位于左肺下叶后基底段, 肿物大小约 1.5 cm×1 cm, 无胸膜凹陷。术中快速病理诊断: 考虑微浸润腺癌 (左肺下叶), 建议术后明确诊断。

1.2 巨检 楔形切除肺组织一块, 大小 5 cm×3 cm×1 cm, 一侧为钢丝吻合缘, 长 7 cm, 距吻合缘 1 cm 见一肿物, 大小 2 cm×2 cm×1 cm, 切面实性, 灰白、灰黑色, 局部见多个小囊腔, 囊腔直径 0.1 ~ 0.2 cm。

1.3 镜检 低倍镜下可见肿瘤由大小不一的腺样结构构成, 类似腺泡, 见封三图 7, 部分腔内含黏液及泡沫样细胞, 局部腺腔周围可见细支气管和厚壁血管。局部间质纤维组织增生, 炎细胞浸润。高倍镜下观察发现肿瘤由双层细胞构成, 腔面细胞立方或柱状, 细胞排

列较拥挤, 胞质少, 淡粉染, 核圆形或卵圆形, 异型性不明显, 核分裂少见。免疫组化: 腺样结构呈明显的双层或复层结构, 而腔面细胞外围基底样细胞 p63 阳性表达, 见封三图 8, 腔面细胞及基底样细胞 TTF-1 均阳性, 见封三图 9, 术后常规病理诊断为经典型细支气管腺瘤。

2 讨论

BA 最早由 Chang 等^[1]于 2018 年第一次提出, 被认为来源于细支气管的良性肿瘤。张杰等^[2]曾详细解读了该肿瘤诊断中的问题, 提出经典型和非经典型细支气管腺瘤。该肿瘤病理形态学上最显著的特点是腔面细胞外围均有完整连续的基底细胞层。然而随着研究的深入, 发现部分 BA 在局部缺乏基底细胞层, 被称为非经典型 BA。本病例符合经典型 BA。

2.1 临床特征 BA 临床上研究提示多见中老年人, 中位年龄为 72 岁 (55 ~ 83 岁)。无明显性别差异, 部分患者有吸烟史, 发病率低, 文献报道少, CT 扫描多表现为外周肺毛玻璃样结节, 也可实性或混合实性/毛玻璃状结节, 极易误诊为早期肺腺癌。

2.2 病理学特点 多数肿瘤界限清楚, 包膜不明显, 切面一般实性, 本病例见部分小囊腔, 与分泌黏液过多有关。曹瑞雪等^[3]也曾报道一例切面呈囊性。肿瘤大小一般较小, 0.5 ~ 2 cm 不等。显微镜下肿瘤多位于细支气管周围, 与细支气管血管束相邻。肿瘤可以排列呈腺腔样, 乳头样, 部分贴壁样生长, 最具特征性的是镜下多数腺腔样结构均具有连续基底细胞层, 但是 HE 切片上判断基底细胞层是否存在有时较困难, 因此经常需进行免疫组化标记才能明确诊断。

2.3 免疫组化 常用的抗体包括 p63、p40、CK5/6、TTF-1 等, 诊断的要点是存在 p63、p40、CK5/6 阳性的基底细胞, 局部可以不连续, TTF-1 在基底细胞及腔面细胞有表达。本病例免疫组化表达非常典型。

2.4 分子遗传学特点 有研究发现 BRAF V600E 是

BA 中最常见的单一驱动突变^[4]。虽然 BRAF 突变存在于 2.2% 的肺腺癌中^[5],但是这些腺癌通常以微乳头状^[6]和实性^[7]为主,缺乏 BA 中所见的双层生长模式。由于 BRAF 突变可以在良性和恶性肺肿瘤中看到,因此依据 BRAF 突变可能不能判断肿瘤的性质。此外,发现 BA 还具有与 BRAF G464V 突变同时发生的 HRAS G13R 热点突变。由于非 BRAF V600E 突变被认为 MAPK 途径中与其他更强驱动突变同时发生的,HRAS 突变被认为是这种情况下的主要驱动事件。

KRAS 突变是 BA 中第二常见的驱动突变。另外,错义突变 KRAS 或 HRAS 突变病例主要以颠换突变为主,这是烟草相关致癌特征的特征。EGFR 缺失/插入是第三大最普遍的驱动改变,EGFR 缺失/插入可能是独特的分子特点,因为这在腺癌中不常见。邱颖等^[8]曾对 12 例 BA 进行 EGFR、KRAS、BRAF、ALK、ROS1、RET 等基因检测,结果显示 1 例 EGFR19 号外显子缺失突变,2 例 KRAS 突变,ALK、ROS1、RET 基因均未见突变。

2.5 鉴别诊断

2.5.1 肺小腺癌 多数患者由体检发现,随着高分辨率 CT 的广泛应用,检出率越来越高,但是影像学上与小腺癌极其相似,外科医师故将其希望寄托于病理医师身上,结果给病理医师造成极大的压力,尤其在术中冷冻诊断中更是如此,崔娜等^[9]曾报道 1 例,冰冻诊断黏液性腺癌待排除,常规诊断为 BA。张杰等^[2]认为组织学上鉴别要点为:BA 一般会与正常细支气管存在延续关系,而腺癌不存在;另外,BA 组织学特征在中央区域与周围肺组织具有一致性,而小腺癌则与周围差异较显著;再次,典型者仔细观察发现肿瘤性腺管可见双层结构,局灶可见形态不一的纤毛细胞。影像学对于鉴别两者也有一定帮助,前者边界较清,而后者常可见小毛刺,若肿瘤近胸膜,可出现牵拉改变。

2.5.2 浸润性黏液腺癌 沿肺泡壁生长模式、跳跃病灶的存在以及富于黏液细胞凸显了其于浸润性黏液腺癌的惊人相似性,区分这些病变的关键是识别基底细胞。有时基底细胞 HE 切片不易识别,可通过免疫组化证实。另一个有用的区别特征是肿瘤大小:几乎所有 BA 都是小病灶(≤ 2 cm),而浸润性黏液腺癌大小不一,但可以形成大的实性肿块。BA 可

以形成类似于浸润性黏液腺癌的明显不连续的跳跃病变。但与浸润性黏液腺癌不同,这些跳跃病灶不会从主要肿瘤延伸超过几个肺泡,可能推断为看似不连续的扩散在三维空间中可能是相互连接的。虽然一旦考虑到这种诊断,在常规石蜡切片中区分 BA 与腺癌相对简单,但即使对于有经验的胸部病理学医师来说,术中冰冻诊断 BA 可能有时也极其困难,将 BA 误认为腺癌的比率很高,这其中部分归因于该肿瘤相对不常见以致病理医师对该肿瘤认识不足。更重要的可能是由于组织固定不良,BA 的形态特征在冰冻切片上难以识别。

2.5.3 腺鳞混合性乳头状瘤 该肿瘤大多发生于主支气管中,乳头状结构显著。

2.5.4 黏液表皮样癌 肿瘤中的表皮样细胞与 BA 基底细胞形态类似,但前者多数早期主要位于主支气管内。镜下可见表皮样细胞、黏液细胞及中间型细胞,组织结构多样,可呈实性、管状、腺样,向支气管壁浸润性生长。

2.5.5 细支气管周围化生(PBM) PBM 是许多肺疾病一种相对常见的伴随表现。PBM 也具有双层细胞,即基底细胞和管腔纤毛细胞,以及偶尔的黏液细胞病灶。支持 BA 诊断的组织学特征为界限清楚的病变及相对正常的肺背景。PBM 往往边界不清,且多伴有间质纤维化和机化性肺炎。此外,PBM 通常是一个多灶性过程,涉及许多气道,多发生在小气道疾病或间质性肺疾病的情况下。

2.6 治疗及预后 BA 多被认为是良性肿瘤,而文献曾报道一例 BA 相关腺癌^[10],提示少数 BA 可能会发生恶性转化,因此对其生物学行为还需要大样本研究。目前 BA 首选治疗方法为手术切除,肺楔形切除或部分切除。

致谢 本病例经北京大学病理学系郑杰教授远程会诊,特此致谢!

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] CHANG J C, 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.
- [2] 张杰,邵晋晨,韩昱晨,等.细支气管腺瘤病理诊断若干问题[J].中华病理学杂志,2020,49(6):529-533.
- [3] 曹瑞雪,陈鑫,姜贝贝,等.细支气管腺瘤 1 例[J].临床与实验病理

- 学杂志,2021,37(3):368-369.
- [4] PAIK P K, ARCILA M E, FARA M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations[J]. Journal of Clinical Oncology,2011,29:2046-2051.
- [5] VILLARUZ L C, SOCINSKI M A, ABBERBOCK S, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the lung cancer mutation consortium[J]. Cancer, 2015,121:448-456.
- [6] MARCHETTI A, FELICIONI L, MALATESTA S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations[J]. J Clin Oncol, 2011, 29:3574-3579.
- [7] KINNO T, TSUTA K, SHIRAISHI K, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations[J]. Ann Oncol, 2014, 25(1):138-142.
- [8] 邱颖,张乃春,刘丽丽,等.肺细支气管腺瘤 12 例临床病理学观察[J].中华病理学杂志,2021,50(8):937-939.
- [9] 崔娜,祝峙.肺细支气管腺瘤 1 例[J].临床与实验病理学杂志, 2021,37(2):251-252.
- [10] ARAI Y, SHIMIZU S, EIMOTO T, et al. Peripheral pulmonary papillary/glandular neoplasms with ciliated cells and a component of well-differentiated adenocarcinoma: report of three tumours[J]. Histopathology, 2010, 56(2):265-269.
- 收稿日期:2023-12-10
(本文编辑:陈志翔)

二氯乙烷中毒性脑病合并脑梗死 1 例报告

刘妍,张永胜,肖维刚

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.036

【中图分类号】 R742 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0403-02

1,2-二氯乙烷(1,2-Dichloroethane, 1,2-DCE)中毒性脑病是一种严重且容易被误诊的疾病,常表现为神经系统症状如精神不振、言语不利和肢体无力。虽然目前尚无针对性解毒药物,但及时救治仍可挽救患者,避免不可逆的脑损伤。本文回顾性分析 1 例 1,2-DCE 中毒性脑病合并脑梗死患者的临床表现、影像学特征和实验室检查结果,以提高对该类脑病的认识,现报道如下。

1 病例

患者男性,33 岁,因“精神不振 3 d,言语不利伴左侧肢体无力 1 d”入院。患者于入院前 3 d 无明显诱因出现精神不振,意欲低下,次日出现恶心呕吐,伴行走不稳。当地医院查头颅 CT 平扫未见明显异常,后出现言语不利、左侧口角流涎伴左侧肢体无力就诊本院。患者发病前在“某化工厂”工作,长期接触“1,2-DCE”,无烟酒嗜好,否认脑血管病及其他特殊疾病家族史。查体:体温 36.5℃,心率 84 次/min,呼吸 20 次/min,血压 140/80 mmHg(1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa,左),140/90 mmHg(右)。神志清楚,精神不振,反应稍迟钝,计算力下降,近记忆力减退,言语不利,双侧瞳孔正大等圆。左侧鼻唇沟稍浅,左侧肢体肌

力 2 级,右侧肢体肌力 3 级,四肢肌张力正常,两侧皮肤针刺觉正常对称,左侧肱二头肌腱反射、膝腱反射活跃(3+),左侧 Babinski 征阳性,右侧 Babinski 征阴性,颈软无抵抗,双侧 Kernig 征阴性。美国国立卫生研究所脑卒中(NIHSS)评分 7 分。实验室检查:血、尿、便常规正常,肝肾功能、血脂、血糖、心肌酶谱、凝血功能、血同型半胱氨酸、甲功七项、抗核抗体谱、肿瘤标记物全项、乙肝五项、感染三项及血气分析均正常。毒物分析报告:送检血液中未检出农药、鼠药及其他毒物成分,胆碱酯酶活力 100%。脑脊液压力 230 mmH₂O(1 mmH₂O $\approx$ 9.8 Pa),脑脊液常规正常,脑脊液蛋白 573.30 mg/L。脑脊液抗酸染色、墨汁染色均正常,脑脊液细菌培养未见细菌生长。心电图大致正常。心脏彩超提示心内结构及血流正常,左室收缩与舒张功能正常。腹部彩色多普勒超声提示轻度脂肪肝。头颅 MRI 示:脑肿胀,双侧大脑半球、双侧基底节及双侧丘脑对称分布异常信号,考虑中毒相关;颅脑 MRA 示:右侧大脑中动脉 M1 段局限性变细,远端分支稀疏,见图 1。眼底镜检查示双侧视乳头水肿。诊断为 1,2-DCE 中毒性脑病合并脑梗死。予地塞米松注射液减轻脑组织水肿,甘露醇脱水降颅压,配合银杏叶提取物注射液改善微循环,并给予针刺、艾灸等治疗。4 周后患者精神好转,反应灵敏,肢体无力较前明显好转,可自行行走,好转出院。

基金项目: 河北省中医药类科研项目(2022207)

作者单位: 050025 石家庄,石家庄平安医院

通信作者: 肖维刚,Email: xiaoyan144@163.com