

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.09.019

罕见病病例

肺腺纤维瘤 1 例并文献复习

陈菊华, 张宏伟, 刘亚良



基金项目: 汉中市青年科技创新团队项目(2022 年度)

作者单位: 723000 陕西省汉中市中心医院病理科(陈菊华), 影像诊断科(刘亚良); 汉中市人民医院检验科(张宏伟)

通信作者: 张宏伟, E-mail: 287799343@qq.com

【摘要】 报道 1 例肺腺纤维瘤患者临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 肺腺纤维瘤; 肺肿瘤; 肺错构瘤; 分层诊断

【中图分类号】 R734.2 【文献标识码】 B

A case of pulmonary adenofibroma and literature review Chen Juhua*, Zhang Hongwei, Liu Yaliang.* Department of Pathology, Hanzhong Central Hospital, Shaanxi Province, Hanzhong 723000, China

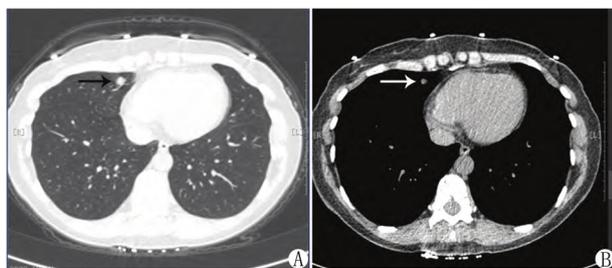
Corresponding author: Zhang Hongwei, E-mail: 287799343@qq.com

Funding program: Hanzhong Youth Science and Technology Innovation Team Project(2022)

【Abstract】 Report one case of a rare benign primary tumor of the lung-pulmonary adenofibroma, and literature review.

【Key words】 Lung neoplasms; Pulmonary adenofibroma; Pulmonary hamartoma; Hierarchical diagnosis

患者,女,47 岁,因发现右肺占位 3 个月入院。患者于 2022 年 11 月体检时胸部 CT 发现右肺中叶内段(Se4,Im211-220,1mm)见实性结节,大小约 8 mm × 7 mm,体积 551.21 mm³,平均 CT 值 -33.7 HU(图 1A)。该患者无咳嗽、咯痰、咯血及胸痛等症状,无糖尿病、冠心病史,有慢性支气管炎病史 1 年。动态观察 3 个月后再次复查 CT,该结节无变化;为进一步了解病变性质,行增强 CT 检查,右肺中叶结节呈均匀强化,边界清晰、光整,边缘见支气管血管束,影像学检查倾向良性病变(图 1B)。血清肿瘤标志物 CEA 1.99 μg/L、CYFRA21 1.5 μg/L、NSE 21.07 μg/L。收入院治疗,因结节较小且靠近心脏,术前穿刺难度较大,未进行术前穿刺活检,于 2023 年 2 月胸腔镜下行肺楔形切除术。

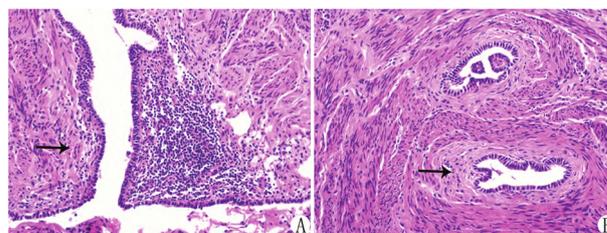


注: A. 右肺中叶内侧孤立小结节,肺窗图像(箭头所示为肿瘤); B. 增强扫描纵隔窗图像,病灶明显均匀强化。

图 1 肺腺纤维瘤患者胸部 CT 表现

术中楔形切除肺组织,其内见 0.8 cm × 0.7 cm × 0.6 cm 灰

白结节,边界清楚,无包膜。镜下肿瘤由上皮及间质 2 种成分构成,肿瘤边缘可见上皮被覆,上皮细胞向间质伸入形成裂隙状、叶状结构(图 2A),肿瘤中央腺管分布不均,间质富于梭形细胞,呈袖套状排列于腺管周围(图 2B),部分区可见胶原纤维,伴有局灶淋巴细胞浸润。免疫组化显示上皮细胞表达 TTF1、NapsinA、P63(+),CR、CK5/6(-);间质细胞 ER、PR、SMA、Desmin、Bcl2(+),CD34、STAT6(-);Ki-67 上皮及间质(1%+)。诊断为肺腺纤维瘤(PAF)。术后随访 3 个月无复发。



注: A. 肿瘤由上皮及间质构成,上皮向间质伸入形成叶状结构(HE 染色,×100); B. 间质梭形细胞围绕上皮呈袖套状,间质内可见胶原纤维(HE 染色,×100)。

图 2 肺腺纤维瘤组织形态特征

讨论 肺腺纤维瘤是一种原发于肺的罕见双向分化的肿瘤,Scarff 等^[1]1944 年首次报道该病,临床表现不特异,常因放射学检查偶然发现,目前报道病例数有限,很难评估 PAF 的真实发生率^[2]。到目前为止,中英文文献完整报道病例 40 余

例^[1-10] 男女比例 1:1.5,好发于 40~70 岁中老年人,左肺较右肺常见,以左肺下叶为主,右肺中叶仅报道 1 例^[3],本例肿块位于右肺中叶。该肿瘤大部分为单发,罕见多发^[4],位于肺实质,与胸膜无关,影像表现为孤立圆形肺内实性结节,增强 CT 无强化。肿瘤直径 0.5~10 cm^[3],但通常小于 3 cm,个别结节中央坏死囊性变^[5];因肿瘤位置不同,可伴有咳嗽、咯血、胸痛等非特异性症状,但本例患者肿瘤位于小支气管附近,且体积小,对呼吸功能影响小,故无特殊临床表现。

PAF 大体检查为灰白色结节,实性、质韧,偶有囊性变。典型组织学由上皮及间质 2 种成分组成,类似于乳腺纤维上皮性肿瘤,呈叶状生长模式^[2]。上皮细胞类似于 Club 细胞,分散于肿瘤各处,间质为成纤维细胞,伴有不同程度硬化。本例组织学典型,符合 PAF 的诊断;间质内腺管少,胶原增生明显时需与孤立性纤维性肿瘤(SFT)鉴别,PAF 内上皮细胞不同于 SFT,前者分散于肿瘤各处,后者仅分布于肿瘤外围。本例局灶裂隙周围上皮细胞乳头状增生,应警惕过度诊断为高分化腺癌。上皮及间质分别表达不同的免疫组化标记,上皮细胞表达 CK7、TTF-1、NapsinA、E-cadherin,提示肿瘤内上皮发生支气管化生,间质细胞表达 Vimentin,不同程度表达 Desmin、SMA、CD34、CD99、Bcl-2、ER、PR,但不表达 S-100、E-cadherin 及间皮标记^[3,6-7]。有研究者认为间质细胞 ER、PR 共表达多见于女性患者,其表达与激素依赖相关^[2]。但 Fusco 等^[3]、Liang 等^[7]认为 ER 表达与性别无关,ER 在肿瘤微环境发挥重要作用,促进间充质干细胞向成纤维细胞分化。本例间质细胞强表达 Desmin、SMA,提示间质细胞向平滑肌分化;间质细胞同时强表达 ER、PR,本例患者为女性,是否与激素相关还需大量病例积累。

在组织学起源方面,肺腺纤维瘤属于肺错构瘤家族还是一种特殊类型的 SFT,或者是一种独立肿瘤,目前仍存在较大争议。Scaff 等^[1]认为肺腺纤维瘤可能与肺软骨瘤型错构瘤属于同一家族,但不能排除纤维瘤可能。本例间质内无软骨、脂肪组织,故排除错构瘤的诊断。近年来随着分子生物学发展,Fusco 等^[3]对 7 例肺腺纤维瘤进行研究,其中 5 例间质细胞表达 STAT6,同时存在 NAB2-STAT6 基因融合,从而得出诊断 PAF 除典型的组织学特点外,同时免疫组化 STAT6 必须阴性,STAT6 阳性病例属于 SFT 的一种组织学变型。国内李丹等^[8]报道也证实了这一观点。Laville 等^[9]对同一肿瘤内包含 PAF 和 SFT 的 2 种区域分别进行全外显子组 RNA 测序发现,2 种区域均表达 STAT6,同时存在 NAB2-STAT6 基因融合,由此推测肺腺纤维瘤属于肺孤立性纤维性肿瘤的独特组织学模式,由于梭形间质细胞生长包裹呼吸上皮而被错误分类。复习相关文献发现,存在 NAB2-STAT6 基因融合的病例均具有独特的形态学特点:间质富于胶原纤维、低基质细胞的特点,这可能与 NAB2、STAT6 基因截短,激活 EGR1 基因,降低成纤维细胞活化,促进胶原产生等有关^[2]。Olson 等^[10]报道 1 例男性患者同一肺叶内 2 个结节,其中大结节为 SFT,小结节为 PAF,仅 SFT 中存在 NAB2-STAT6 基因融合,PAF 中未检测到该融合基因;而本例患者免

疫组化无 STAT6 表达,但间质细胞表达 ER、PR,与 Olson 等^[10]结果相似。综上具有典型 PAF 形态表现时,应关注间质细胞 STAT6、ER 表达;同时 ER 是否作为 PAF 诊断性指标,PAF 中 ER 阳性表达病例是否具有特异性临床特点,均需大量观察病例。

文献报道的所有病例经肺楔形切除或肺叶切除,均未出现复发及转移,由此可见 PAF 属于良性肿瘤。该病报道数量有限,目前尚未收录入第五版 WHO 胸部肿瘤分类中。由于该肿瘤部分病例与 SFT 免疫表型重叠,在今后研究中,重点应将肺腺纤维瘤 STAT6 阳性和阴性病例分层诊断,STAT6 阳性病例是否属于 SFT 还需积累更多病例、临床病理与预后数据;而且病理医师在穿刺细胞学检查、穿刺活检及术中冰冻均需全面细致地观察,避免误诊为恶性病变,导致临床过度治疗。

参考文献

- [1] Scaff RW, Gowar FJS. Fibroadenoma of the lung [J]. J Pathol Bacteriol, 1944, 56(2): 257-259.
- [2] Lindholm KE, Sansano-Valero I, Rodriguez JL, et al. Pulmonary adenofibromas: A clinicopathologic correlation of 13 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2020, 44(7): 917-921. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001456.
- [3] Fusco N, Guerini-Rocco E, Augello C, et al. Recurrent NAB2-STAT6 gene fusions and oestrogen receptor- α expression in pulmonary adenofibromas [J]. Histopathology, 2017, 70(6): 906-917. DOI: 10.1111/his.13165.
- [4] Kim MS, Bae YA, Byeon SJ, et al. Pulmonary adenofibroma manifesting as two nodules in different lobes of the lung: A case report [J]. J Korean Soc Radiol, 2020, 81(2): 436-441. DOI: 10.3348/jksr.2020.81.2.436.
- [5] Shen RX, She LL, Zhao SL, et al. Pulmonary adenofibroma with central liquefaction necrosis: A case report [J]. Exp Ther Med, 2022, 7(24): 594-597. DOI: 10.3892/etm.2022.11532.
- [6] 梁作禹,王威亚.肺腺纤维瘤:原发于肺的罕见良性肿瘤[J].诊断病理学杂志,2022,29(1):81-85. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2022.01.020.
- [7] Liang ZY, Zhou P, Wang YX, et al. Pulmonary adenofibroma: Clinicopathological and genetic analysis of 7 cases with literature review [J]. Frontiers in Oncology, 2021, 7(11): 1-8. DOI: 10.3389/fonc.2021.667111.
- [8] 李丹,丁莉,林东亮,等.肺腺纤维瘤 4 例临床病理分析并文献复习[J].精准医学杂志,2020,35(1):38-40. DOI: 10.13362/j.jpmed.202001009.
- [9] Laville D, Macagno N, Patoir A, et al. A subset of lung adenofibromas are morphological variants of solitary fibrous tumour [J]. Histopathology, 2022, 81: 131-141. DOI: 10.1111/his.14654.
- [10] Olson NJ, Czum JM, de Abreu FB, et al. Synchronous pulmonary adenofibroma and solitary fibrous tumor: Case report and review of the literature [J]. Int J Surg Pathol, 2019, 27(3): 322-327. DOI: 10.1177/1066896918807302.

(收稿日期: 2023-03-28)