

手术及靶向治疗肺梭形细胞癌合并腺癌 1 例

李俊, 张万青*, 梁克, 符详杰 (广东医科大学附属第一医院心胸外科, 广东湛江 524001)

摘要: 1 例 74 岁男性周围型肺癌患者行左上肺楔形切除+纵隔淋巴结摘除术, 术后诊断为 pT1bN1M0 IIB 期肺梭形细胞癌合并腺癌, 基因检测显示 *EGFR* 外显子 19 缺失突变, 经过 *EGFR-TKI* 靶向药物治疗后病情控制稳定。

关键词: 肺梭形细胞癌; 腺癌; 靶向治疗

中图分类号: R 655.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 01-0118-03

A case of pulmonary spindle cell carcinoma with adenocarcinoma treated by surgical and targeted therapy

LI Jun, ZHANG Wang-qing*, LIANG Ke, FU Xiang-jie (Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: A 74-year-old man with peripheral lung cancer underwent pulmonary wedge resection of left upper lobe and mediastinal lymph node resection. The patient was diagnosed as stage IIB (pT1bN1M0) pulmonary spindle cell carcinoma with adenocarcinoma. The genetic test revealed exon 19 deletion mutation of *EGFR* gene. The cancer was stable after *EGFR-TKI* targeted therapy

Key words: pulmonary spindle cell carcinoma; adenocarcinoma; targeted therapy

肺梭形细胞癌 (SCC) 属于肺肉瘤样癌 (PSC) 的亚型之一, 是一种比较罕见的恶性肿瘤, 约占所有肺恶性肿瘤的 0.17%~0.40%^[1]。该疾病临床特点和影像学表现缺乏特异性, 国内外文献报告较少。SCC 具有高度侵袭性、易转移、预后差, 且对放疗、化疗均不敏感的特点。根治性手术切除是目前治疗 SCC 的首选治疗方式。本文报道 1 例 pT1bN1M0 IIB 期人表皮生长因子受体 (*EGFR*) 外显子 19-*Del* 缺失突变的 SCC 病例, 经过 *EGFR-TKI* 靶向药物治疗后病情控制稳定, 并结合国内外文献资料进行分析。

1 病例资料

患者, 男, 74 岁, 因“干咳 3 月余”于 2018 年 2 月收治我科。入院前 5 d 出现轻微胸闷、气促, 在外院行胸部 CT 提示: 左肺上叶前段结节, 结合病史, 考虑转移瘤可能, 不排除外周型肺癌。患者 2017 年 8 月因“乙状结肠癌”在本院行“腹腔镜下乙状结肠癌根治术”。术后病理报告为: (1) 乙状结肠高中分化腺癌, 浸润外膜层; (2) 肠两切端未见癌; (3) 肠系膜淋巴结

未见转移瘤。曾有吸烟史 40 余年, 平均 20 支/d。入院查体: 生命体征正常, 双锁骨上淋巴结未触及; 双肺呼吸音清, 心率 80 次/min; 心律齐, 心脏各瓣膜区未闻及杂音; 腹平坦, 腹部可见多处长度约 1~2 cm 手术疤痕, 腹肌软无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, 肠鸣音 3~5 次/min。辅助检查: 神经元特异性烯醇化酶 16.48 $\mu\text{g/L}$, 癌胚抗原 57.17 mg/L, 鳞状上皮细胞癌抗原 1.2 $\mu\text{g/L}$, 细胞角蛋白 19 片段 3.79 $\mu\text{g/L}$ 。全身 PET/CT 提示左肺上叶前段考虑周围型肺癌, 灶周少许炎症, 左肺门多发淋巴结转移。

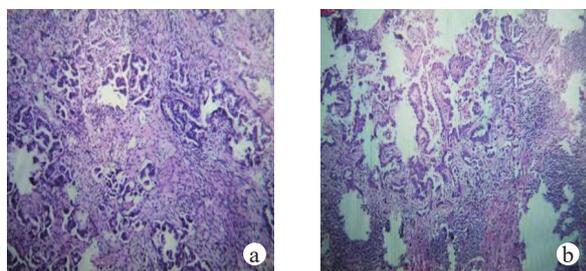
于 2018 年 3 月在我院气管插管全麻下行“胸腔镜下左胸探查: 左上肺结节楔形切除+纵隔淋巴结采样术”。术后病理报告结果为左上肺梭形细胞癌 (约占 70%) 合并部分腺癌 (约占 30%) 包括腺泡型、微乳头型、乳头型结构。病理结果见图 1。免疫组化提示阳性: 甲状腺转录因子-1、细胞角蛋白 (大部分阳性)、细胞角蛋白 7 (大部分阳性)、新天冬氨酸蛋白酶 A (大部分阳性)、波形蛋白 (大部分阳性)、抑癌基因 63 (部分阳性)、细胞增殖指数 (约 30% 阳性); 阴性: 细胞角蛋白 5/6、

收稿日期: 2023-02-09

作者简介: 李俊 (1986-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 598079189@qq.com

通信作者: 张万青 (1966-), 男, 硕士, 主任医师, E-mail: 1298124460@qq.com

细胞角蛋白20、肠道上皮特异性基因、绒毛蛋白。术后基因检测为*EGFR*外显子19-*Del*缺失突变,未检测到*ALK*基因/*ROSI*基因融合。术后未辅助放疗、化疗。患者于2018年3月出院,出院后门诊定期口服第一代*EGFR-TKI*埃克替尼靶向治疗。每隔6个月至1年复查胸部CT。2021年6月患者肺动脉CTA提示双侧多根肋骨、胸骨、多个腰椎椎体可见多发骨质破坏区,部分软组织影,考虑骨转移瘤可能性大。随后更换口服第三代*EGFR-TKI*奥希替尼靶向治疗。2022年12月电话随访患者口服*EGFR-TKIs*奥希替尼无明显副作用且病情稳定。



a. HE染色, $\times 100$, 癌细胞排列呈巢状; b. HE染色, $\times 100$, 癌细胞排列不规束状紧密排列,核深染,核仁明显,核分裂多见

图1 左上肺梭形细胞癌病理结果

2 讨论

SCC是一种比较罕见的恶性肿瘤,国外文献报道SCC好发于男性,年龄50~80岁,尤其是大量吸烟者^[2]。SCC临床症状不典型,可表现为咳嗽、咳痰、痰中带血、胸闷、胸痛、气短、心悸等。SCC在影像学表现中以右肺上叶外周型多见^[3]。胸部CT缺乏特异性表现,与早期肺腺癌等难以鉴别。SCC具有高度侵袭性、易转移。研究显示70%以上SCC患者在确诊时已发展成晚期或已发生纵隔淋巴结、肺门淋巴结转移及远处转移^[4]。该患者入院时全身PET/CT提示已发生左肺门多发淋巴结转移,术后病理分期为中晚期。

由于病灶位于支气管以下,因此痰细胞学、支气管镜活检阳性率不高,但病理组织学和免疫组织化学在SCC确诊中至关重要^[5],病理检查是诊断SCC的金标准,免疫组织化学是诊断SCC先决条件。国外一篇文献报道86例SCC和PSC免疫组织化学结果发现,人角蛋白抗原决定簇占93%、CK7占79%、TTF-1占41%、NapsinA占20%、钙结合蛋白占20%、转录因子占13%、CK5/6占9%、抑癌基因40占8%、单克隆抗体占6%、桥粒胶蛋白3占3%的阳性率^[6]。陶慧峰等^[7]指出CK和Vimentin有望成为PSC诊断和预后的免

疫组织化学指标。此例患者免疫组化中CK、CK7及Vimentin均表现为阳性,符合这一特点。

由于SCC疾病进展迅速,大多数患者确诊时已处于中晚期,术后患者5a生存率为33.3%^[8];Lococo等^[9]报道148例PSC患者根治性切除术后的5a生存率在11%~24.5%,早期手术可以改善预后。SCC手术方式主要为病变所在的肺叶切除术、部分全肺切除术。目前肺叶根治切除术是SCC首选治疗方法。本例为高龄患者,既往曾行“乙状结肠癌根治术”,入院患者肺功能较差,结合术中快速病理检查为pT1bN1M0,病情较晚。因SCC易发生早期血行转移,根据治疗指南,此患者行“左上肺结节楔形切除及淋巴结采样术”,故不宜过多切除肺组织,保留了较多肺功能,增强术后辅助治疗耐受力。此外,SCC对放疗、化疗均不敏感,无论以铂类或非铂类为基础的化疗方案对SCC的效果仍不乐观。Maneenil等^[10]在2017年评估了大量PSC患者,指出PSC没有从辅助化疗中获益。因此该患者术前、术后均未辅助放、化疗治疗。

近年来,随着基因分析技术的迅速发展,人们发现在肺部肿瘤中存在着多种癌基因的激活和肿瘤抑制基因的功能缺失,这些发现对我们理解肿瘤的生物学特性产生了重要影响。目前发现PSC存在多基因异常,常见的基因有*TP53*、*EGFR*、*KRAS*、*MET*、*BRAF*、*HER2*、*ROSI*、*RET*和*ALK*等,这些基因改变既可以单独存在,也可以同时发生,并且在不同的人群中表现出不同结果的突变谱^[11]。研究显示在PSC中共发现19个高频突变,其中*KRAS*、*BRCA1*和*ALK*突变与总体生存率显著相关,多变量分析显示*KRAS*突变是影响PSC患者总体生存率的独立因素^[12]。临床上*EGFR-TKIs*、*ALK-TKIs*及*MET-TKIs*等分子靶向药物针对非小细胞肺癌及PSC治疗取得了明显的成功^[13]。*EGFR-TKIs*包括:第1代可逆的埃克替尼等,第2代不可逆的阿法替尼等,第3代奥希替尼可以抑制第1、2代*EGFR-TKIs*中出现的*T790M*突变,并且奥希替尼疗效相比化疗更显著、不良反应更低,客观缓解率(ORR)可达50%~80%^[14]。本例为*EGFR*外显子19-*Del*缺失突变的SCC患者,经过手术治疗后,规律使用第1代*EGFR-TKI*埃克替尼后出现耐药,后来更改为第3代*EGFR-TKI*奥希替尼靶向治疗病情控制平稳,明显提高患者术后生存时间。2022年12月该患者感染新型冠状病毒(COVID-19)后,核酸检测阳性,居家隔离并口服中医药抗病毒药物(板蓝根、莲花清瘟)。15d后,3次COVID-19抗原检测均为阴性,肺部未出现感染。

由此可见,第3代EGFR-TKIs针对该患者伴有左上肺梭形细胞癌伴部分腺癌(EGFR外显子19-Del缺失突变)(pT1bN1M0 IIB期)的基础疾病上,能够稳定病情,明显提高患者术后生存率。

SCC应结合患者既往手术史、病变分期及术中快速病理诊断决定手术方案,避免过度切除肺组织,降低术后肺功能和对术后辅助治疗的耐受力。术后应常规行病理形态学检查和免疫组织化学检查,常规检测启动基因。随着近几年靶向治疗对PSC患者取得一定的进展,且SCC属于PSC亚型之一,SCC基因突变及靶向治疗的选择与PSC相似,因此靶向治疗是SCC治疗领域的新方向。对有药物敏感突变的患者应及时使用靶向药物治疗,减少转移及复发,提高远期生存率;同时加强随访,对治疗方案作出及时调整。

感谢张万青主任医师的悉心指导,感谢梁克主任医师及符祥杰医师在病例收集、病理分析及随访等方面提供的指导和建议。

参考文献:

- [1]ROSSI G, CAVAZZA A, STURM N, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(3): 311-324.
- [2]MAINWARING M G, POOR C, ZANDER D S, et al. Complete remission of pulmonary spindle cell carcinoma after treatment with oral germanium sesquioxide[J]. *Chest*, 2000, 117(2):591-593.
- [3]曹燕珍, 郭云泉, 罗洞波, 等. 39例肺肉瘤样癌患者的临床病理及分子生物学特点分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(8):1031-1035.
- [4]UNG M, ROUQUETTE I, FILLERON T, et al. Characteristics and clinical outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(5):391-397.
- [5]BALDOVINI C, ROSSI G, CIARROCCHI A. Approaches to tumor classification in pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2019, 10:131-149.
- [6]WEISSFERDT A, KALHOR N, CANALES J R, et al. Spindle cell and pleomorphic ("sarcomatoid") carcinomas of the lung: An immunohistochemical analysis of 86 cases[J]. *Hum Pathol*, 2017, 59(3):1-9.
- [7]陶慧峰, 吴庆国, 张晓林, 等. 细胞角蛋白及波形蛋白在原发性肺肉瘤样癌中的诊断价值及其与临床预后的关系[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(8): 36-40.
- [8]周琪, 姜格宁, 杨廷松, 等. 肺肉瘤样癌临床特征对生存情况的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(1):59-61.
- [9]LOCOCO F, RAPICETTA C, CARDILLO G, et al. Pathologic findings and Long-Term results after surgical treatment for pulmonary sarcomatoid tumors: A multicenter analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(4):1142-1150.
- [10]MANEENIL K, XUE Z, LIU M, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: The mayo clinic experience in 127 patients[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(3): e323-e333.
- [11]WANG S, CHEN R, TANG Y, et al. Comprehensive genomic profiling of rare tumors: Routes to targeted therapies[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:536.
- [12]YU Y, DUAN X, WANG S, et al. Analysis of molecular pathologic and clinical features of 36 patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1):453.
- [13]周健坤. 晚期非小细胞肺癌靶向治疗研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(7):1104-1109.
- [14]SORIA J, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR -Mutated advanced Non-Small-Cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):113-125.

(责任编辑:李阳飞)