

# 1例ALK阳性肺肉瘤样癌报道

缪晔红 凌琳 张秀琴 黄建安

## A Case Report of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma with ALK Rearrangement

Yehong MIAO, Lin LING, Xiuqin ZHANG, Jian'an HUANG

Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Xiuqin ZHANG, E-mail: zqx92@sina.com

肺肉瘤样癌 (pulmonary sarcomatoid carcinoma, PSC) 是一类罕见的含有肉瘤形态细胞或肉瘤样分化的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 在所有肺癌中所占比例为0.1%-0.4%<sup>[1]</sup>。PSC恶性程度高, 预后差, 平均生存期仅13.3个月, 低于其他类型NSCLC<sup>[2]</sup>。PSC对放疗不敏感, 首选治疗方法为手术治疗, 但多数患者发现时已处于疾病晚期, 失去手术指征, 且术后复发率较高, 故治疗存在一定难度。有关靶向药物对PSC的治疗效果目前尚不明朗且相关报道很少。本院近期收治了1例间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 阳性PSC患者, 克唑替尼联合放化疗治疗3个月后疾病获得明显缓解, 现报道如下。

### 1 病例报告

一般资料: 患者男性, 31岁, 因“胸闷伴咳嗽1周”入院。患者1周前无明显诱因下出现活动后胸闷胸痛, 伴少许咳嗽, 无咳痰, 同时出现右眼视物模糊伴右面部感觉减退, 遂至我院门诊就诊, 行胸部计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 示: 左侧肺门占位; 右肺下叶纤维灶; 双侧少量胸腔积液 (图1)。患者既往体健, 否认高血压、糖尿病等慢性病史, 否认粉尘及放射性毒物接触史, 否认烟酒嗜好, 否认传染病及家族型遗传病病史。

入院查体: 神志清楚, 精神尚可, 右眼上睑下垂, 眼裂高度0 mm, 右眼视力0.15, 左眼视力0.6, 瞳孔圆, 右眼对光反射 (-), 左眼对光反射 (+)。左肺呼吸音低。余查体无特殊。

入院后辅助检查: 血尿粪常规、生化全套无明显异常; 肿瘤全套: CYFRA211 3.52 ng/mL, 糖类抗原CA199 408.04 U/mL, 癌胚抗原 CEA 1.73 ng/mL, 糖类抗原CA125 183.1 U/mL, SCCA 2.7 ng/mL, NSE 21.47 ng/mL, CA72-4 1.02 U/mL; 心超、心电图无明显异常; 腹部B超: 肝右叶低回声, 大小约24 mm×18 mm, 考虑转移; 头颅核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 增强扫描: 中颅窝底骨质异常, 考虑转移; 骨扫描: 右侧锁骨中段、右侧髋髌关节反应性骨形成活跃, 考虑转移。

结合病史及相关检查, 考虑患者为晚期肺癌, 行纤维支气管镜检查, 镜下可见: 左上叶开口见新生物阻塞管腔, 表面有出血坏死组织附着 (图2)。纤维支气管镜活检免疫病理诊断为肺肉瘤样癌, 肿瘤细胞Vimentin (+), CK (+), Ki-67 (+, 50%), CK7 (-), TTF-1 (-), NapsinA (-), CK5/6 (-), P63 (-), P40 (-), CD56 (-), CgA (-), NSE (-), HMB45 (-), S-100 (-), CK20 (-), LCA (-), Desmin (-), ALK (D5F3) (强+), 对照组阴性 (图3)。

治疗: 患者一般情况可, 体力状况 (performance status, PS) 评分1分, 诊断肺肉瘤样癌IV期, 为最大程度改善预后, 经病人知情同意后, 2016-11-25、2016-12-21、2017-01-17、2017-02-18行多西他赛130 mg d1+奈达铂130 mg d1化疗4次, 每次化疗结束后续以克唑替尼250 mg bid口服治疗, 同时行根治性放疗, 具体为X-Ray 6 MV IMRT DT: 计划肿瘤靶区 (planning gross tumor volume, PGTV) (海绵窦、蝶窦大体肿瘤): 66 Gy/32 f, 计划靶区 (planning target volume, PTV) (包括PGTV及周围亚临床灶): 60 Gy/32 f, 同时予“希美纳1.25 g d1、d3、d5 qw”口服以增敏, 截至目前已放疗25次。

随访: 患者定期入院, 每次入院均复查3大常规、

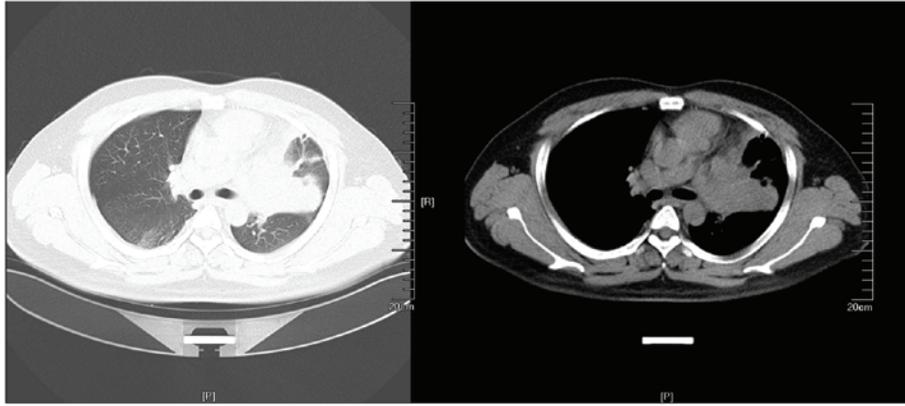


图1 胸部CT (2016-11-12) : 左肺门软组织影, 大小约7.8 cm×8.8 cm, 分叶状, 密度尚均匀, 周围可见肿大淋巴结影。

Fig 1 Chest CT scan (2016-11-12): A lobulated soft tissue giant tumor located in the left pulmonary hilum with the size of about 7.8 cm×8.8 cm showed homogeneous density; lymphadenopathy around it can be seen. CT: computed tomography.



图2 气管镜: 左上叶开口处见新生物阻塞管腔, 表面有出血坏死组织附着。

Fig 2 Bronchoscopy showed that neoplasm blocked the left upper lobe bronchus openings, hemorrhage and necrosis can be seen on the surface.

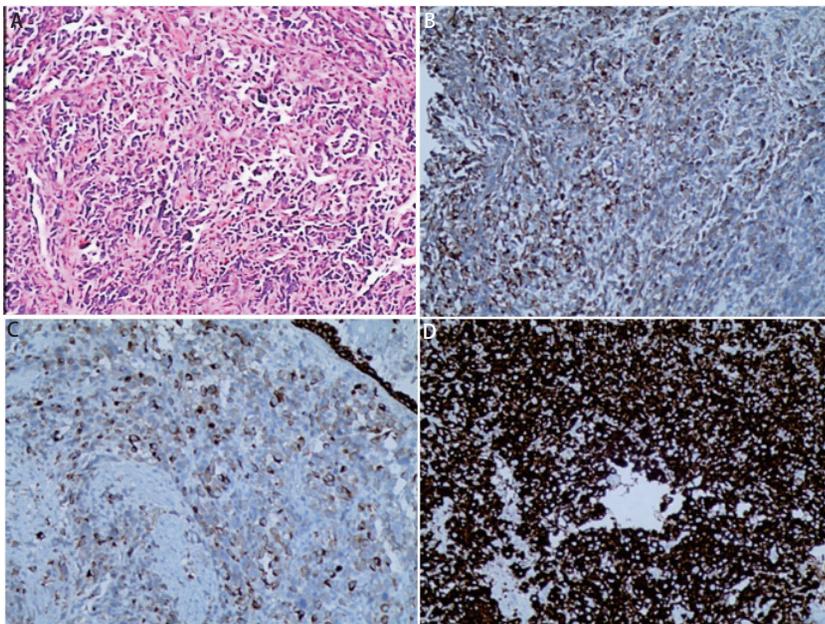


图3 病理。A: 肿瘤细胞中等大小, 细胞异型性明显 (HE×200); B、C、D: 免疫组化 [B: vimentin(+); C: ck(+); D: ALK(D5F3)(+)] (免疫组化采用罗氏全自动染色仪染色×200)。

Fig 3 Pathology. A: Tumor cells are median size with marked atypia (HE×200); B, C, D: Immunocytochemistry [B:vimentin(+), C:ck(+), D:ALK(D5F3)(+)](Roche automatic electrochemiluminescence immuno-assay analyzer ×200).

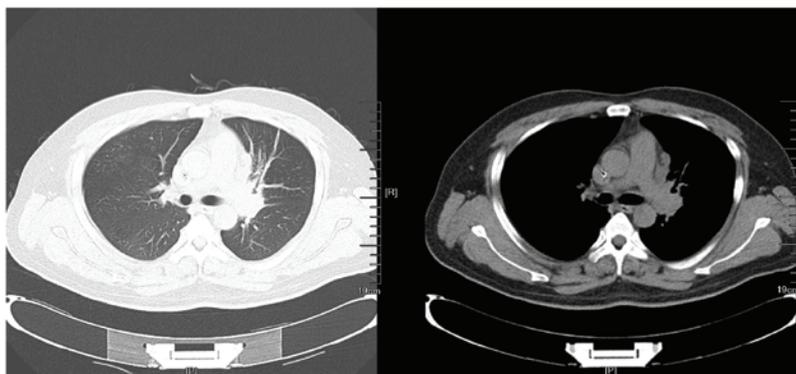


图4 胸部CT (2016-12-14) : 左肺门软组织影, 大小约4.4 cm×2.6 cm, 分叶状, 密度尚均匀, 周围可见肿大淋巴结影。

Fig 4 Chest CT scan (2016-11-12): A lobulated soft tissue giant tumor located in the left pulmonary hilum with the size of about 4.4 cm×2.6 cm showed homogeneous density; lymphadenopathy around it can be seen.

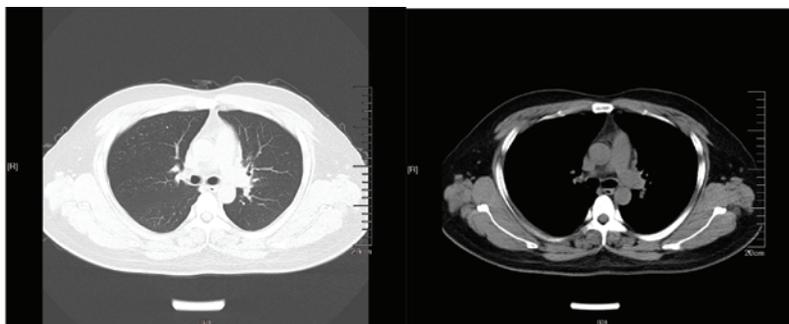


图5 胸部CT (2017-02-17) : 左肺门软组织影, 大小约3.2 cm×2.4 cm, 分叶状, 密度尚均匀, 周围可见肿大淋巴结影。

Fig 5 Chest CT scan (2017-02-17): A lobulated soft tissue giant tumor located in the left pulmonary hilum with the size of about 3.2 cm×2.4 cm showed homogeneous density; lymphadenopathy around it can be seen.

生化全套、肿瘤全套、心电图等, 隔次入院复查胸部CT及头颅MRI, 患者胸闷、胸痛、咳嗽等症状均较前明显好转, 无明显恶心、呕吐、腹泻、便秘、视觉改变、乏力、水肿等克唑替尼不良反应, 最近一次入院时间为2017-02-17, 查体: Horner征改善, 右眼上睑下垂较前好转, 眼裂高度5.40 mm, 右眼视力0.4, 左眼视力0.6, 瞳孔圆, 右眼对光反射(+), 左眼对光反射(+). 左肺呼吸音减弱较前明显好转。辅助检查: 血尿粪常规、生化全套、心电图无明显异常; 肿瘤全套: CYFRA211 3.52 ng/mL, CEA 4.12 ng/mL, CA125 32 U/mL, NSE 11.58 ng/mL, CA72-4 4.46 U/mL; 腹部B超提示肝内病灶较前缩小, 大小约18 mm×11 mm。患者近两次胸部CT (图4, 图5) 提示病灶每次均较前明显吸收, 但头颅转移灶无明显改变。

## 2 讨论

PSC在2004年版世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 肺肿瘤组织学分类中首次被定义为一类分化差的NSCLC, 包括5种亚型: 多形性癌、梭形细胞癌、巨细胞癌、癌肉瘤、肺母细胞瘤。PSC多见于中老年吸烟男性, 临床表现及影像学表现无特异性, 与肿瘤发生部位相关, 多数患者因咳嗽、胸痛、咯血等呼吸道症状就诊, 少数患者以声音嘶哑、肩部疼痛等作为首发症状, 本例患者以胸闷咳嗽等为首表现, 并出现Horner综合征等相关体征, 符合晚期肺恶性肿瘤的临床表现。

PSC的诊断主要依靠电镜下细胞形态及免疫组织化学染色, 既往认为支气管镜活检或痰细胞学检查很难确诊, 故PSC的诊断常依靠手术获得病理。但因相当一部

分患者发现时已处于肿瘤晚期,手术诊断代价较大,最新指南肯定了小活检的诊断价值<sup>[3]</sup>,本例患者通过支气管镜夹取肿瘤组织,免疫病理最终明确诊断为PSC,避免了手术带来的巨大创伤及经济负担。

PSC侵袭性强,免疫组化常提示上皮性标志物和间叶性标志物混合存在,这可能与PSC上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关,即PSC的癌成分向肉瘤成分转化,这种表型转换使肿瘤细胞易摆脱细胞间的连接,从而向周围组织、血管、胸壁侵袭<sup>[4]</sup>。本例患者发现时已出现全身多发转移,印证了PSC的强侵袭性。而PSC的强侵袭性必然预示其治疗难度大,研究<sup>[5]</sup>支持晚期PSC患者对一线化疗不敏感,放化疗术后平均生存期仅为2.7个月<sup>[6]</sup>,故积极寻求靶向治疗是改善此类肿瘤预后的较好的方法。

一项纳入33例PSC患者的临床研究<sup>[7]</sup>检测了每例患者的多个基因突变,结果显示24例(72%)患者至少存在一个基因突变,其中19例(58%)检测到TP53突变,10例(30%)检测到KRAS突变,而AKT1、JAK3、BRAF、NRAS及PIK3CA突变各被检测到1例(各3%),此外,ALK重排被检测到1例。另外一项多中心研究<sup>[8]</sup>共纳入141例PSC患者,其中ALK重排患者占3.5%。以上研究肯定了PSC患者中ALK等相关基因突变或重排的存在,而最新指南更是建议根据PSC相关的组织病理类型,对可能存在基因异常的组织进行检测,以指导医生进行个性化的治疗<sup>[3]</sup>,包括小病理组织。这为PSC靶向药物的临床应用提供了依据。目前国内外已有研究肯定了表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)在PSC中的治疗价值,而对于克唑替尼疗效的报道很少。

克唑替尼是ALK阳性晚期NSCLC的一线用药,是一种ATP竞争性酪氨酸激酶抑制剂。该药最初是作为肝细胞生长因子受体(c-MET)抑制剂,随后发现除了c-MET之外,其对ALK和ROS这两种蛋白激酶也有抑制作用,而随着新的致癌基因,棘皮动物微管结合蛋白4(echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4)-ALK融合基因在NSCLC中的发现,克唑替尼在NSCLC中的治疗也正式拉开了序幕。与传统化疗相比,克唑替尼疗效好,中位无进展生存期长,生存率高<sup>[9]</sup>。且最新研究<sup>[10,11]</sup>表明,存在脑转移的ALK阳性的NSCLC患者使用克唑替尼联合放疗总生存期可高达49.5个月,相比于无脑转移的患者,脑转移的患者更能从克唑替尼治疗中获益。本例患者确诊PSC,免疫组化提示ALK强阳性,考虑基因的

互斥性及经费原因,未检测到EGFR、c-MET等突变,每次化疗结束后予口服克唑替尼治疗,并行头颅立体定向放射治疗,随访至今3个月,每次复查胸部CT及腹部B超肿瘤病灶均逐渐缩小,提示克唑替尼对于治疗PSC有显著效果,但患者头颅转移灶无明显改变,这可能与肿瘤异质性、PSC对于放疗不敏感、克唑替尼作用时间短等相关。

此外,最新研究表明,除EML4-ALK外,肝细胞生长因子及其受体(HGF/c-MET)信号通路在PSC的发生发展中有很重要的作用,这可能与c-MET基因14外显子跳跃缺失相关,c-MET基因14外显子跳跃缺失多发生于NSCLC,并以其中的肺肉瘤样癌和腺癌更多见,在肺肉瘤样癌中的发生率可高达22%<sup>[12]</sup>。Ou等<sup>[13]</sup>曾报道1例存在c-MET扩增而非ALK重排的NSCLC患者在使用克唑替尼后获得快速持续缓解的病例,提示克唑替尼作为一种c-MET抑制剂仍需临床的进一步研究。c-MET突变有望成为PSC治疗的新靶点,这也进一步肯定了克唑替尼在治疗PSC中的价值。

总之,PSC是一种特殊类型的NSCLC,预后差,目前治疗方法局限,靶向药物亟需更多的临床研究。本例患者ALK强阳性,口服克唑替尼联合放化疗治疗3个月后胸部CT提示原发病灶明显缩小,这让我们相信对于晚期PSC患者克唑替尼不失为一种好的选择,当然,本例临床研究因病例数较少,未检测c-MET及ROS突变,联合使用放化疗,研究时间较短,故存在一定缺陷,是否克唑替尼真的能为晚期PSC的治疗提供新的方向,这需要更多大规模的临床试验证实。

#### 参 考 文 献

- 1 Park JS, Lee Y, Han J, *et al.* Clinicopathologic outcomes of curative resection for sarcomatoid carcinoma of the lung. *Oncology*, 2011, 81(3-4): 206-213.
- 2 Huang SY, Shen SJ, Li XY. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: a clinicopathologic study and prognostic analysis of 51 cases. *World J Surg Oncol*, 2013, 11(1): 252.
- 3 Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243.
- 4 Meng YH, Zhang JZ. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 1<sup>st</sup> ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006. 27-31. [孟宇宏, 张建中. 肺, 胸膜, 胸腺及心脏肿瘤病理学和遗传学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 27-31.]
- 5 Vieira T, Girard N, Ung M, *et al.* Efficacy of first-line chemotherapy in patients with advanced lung sarcomatoid carcinoma. *J Thorac Oncol*, 2013,

8(12): 1574-1577.

6 Chang YL, Lee YC, Shih JY, *et al.* Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*, 2001, 34(1): 91-97.

7 Terra SB, Jang JS, Bi L, *et al.* Molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma: analysis of 33 cases. *Mod Pathol*, 2016, 29(8): 824-831.

8 Chen X, Zhang Y, Lu J, *et al.* Pulmonary sarcomatoid carcinoma with ALK rearrangement: frequency, clinical-pathologic characteristics, and response to ALK inhibitor 1. *Transl Oncol*, 2017, 10: 115-120.

9 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *New Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177.

10 Xing P, Wang S, Hao X, *et al.* Clinical data from the real world: efficacy of Crizotinib in Chinese patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer and brain metastases. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84666-84674.

11 Johung KL, Yeh N, Desai NB, *et al.* Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol*, 2015, 34(2): 123.

12 Liu X, Jia Y, Stoopler MB, *et al.* Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable *MET* gene mutations. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 794.

13 Ou SH, Kwak EL, Siwaktapp C, *et al.* Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (*MET*) and anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo *MET* amplification. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(5): 942-946.

(收稿: 2017-02-08 修回: 2017-03-22 接受: 2017-03-25)

(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Miao YH, Ling L, Zhang XQ, *et al.* A Case Report of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma with ALK Rearrangement. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2017, 20(5): 366-370. [缪晔红, 凌琳, 张秀琴, 等. 1例ALK阳性肺肉瘤样癌报道. 中国肺癌杂志, 2017, 20(5): 366-370.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.05.11

## · 消息 ·

### 《中国肺癌杂志》被评为“RCCSE中国核心学术期刊 (A)”

在第四届《中国学术期刊评价研究报告(武大版)(2015-2016)》中,《中国肺癌杂志》首次被评为“RCCSE中国核心学术期刊(A)”。这是国内有影响力的科学评价机构又一次对期刊的质量和学术影响力进行的高度评价和肯定。

RCCSE是武汉大学中国科学评价研究中心的英文缩写,是我国高等院校中第一个综合性科学评价研究中心,是一个文理交叉、集科学研究、人才培养和评价咨询服务为一体的多功能中介性实体机构。《中国学术期刊评价研究报告》是由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆、武汉大学信息管理学院研究得出,《中国学术期刊评价研究报告》每两年出“报告”一次,是继北京大学“中文核心期刊”和南京大学“中国人文社会科学索引CSSCI来源期刊”之后的国内推出的又一大核心期刊评价体系。

RCCSE中国学术期刊评价指标体系,是从定量与定性两个方面来反映期刊的学术质量和影响力。定量选取的指标主要有:基金论文比、总被引频次、影响因子、web(网页)下载率、二次文摘率(社会科学期刊被二次文献转载,自然科学期刊被国外重要数据库收录),其中web下载率在国内属于首次使用;而在定性方面,以专家评审意见作为期刊排名微调的依据,同时在各指标权重分配中又特别强调期刊被引用或被摘录的情况。