

NP方案治疗1例肺低分化癌 伴肉瘤样改变病例报道

焦洋 白冲

【中图分类号】R734.2

NP Protocol Taken for Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Case Report

Yang JIAO, Chong BAI

Department of Respiratory, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Chong BAI, E-mail: bc7878@sohu.com

肺肉瘤样癌 (pulmonary sarcomatoid carcinoma, PSC) 是一种少见的肺部肿瘤, 恶性程度高, 目前国内外对 PSC 化疗方案的选择及疗效的报道较少。本文报道1例有远处转移的肺低分化癌伴肉瘤样改变的病例经过2次 NP 方案 (长春瑞滨+顺铂) 治疗后取得部分缓解。

1 病例资料

患者, 男性, 52岁, 因“咳嗽咳痰4月余”于2009年5月24日入第二军医大学附属长海医院。患者于2009年1月初无明显诱因出现阵发性干咳, 后逐渐加重, 伴活动后气喘。当地医院以抗感染、平喘等对症治疗效果欠佳。2009年5月初外院胸片示右下肺肿块, 为进一步治疗前来第二军医大学附属长海医院。既往无特殊病史, 吸烟指数400年支。入院后查体: 全身浅表淋巴结未扪及肿大, 两肺呼吸音稍低, 未闻及干湿啰音。心腹部查体无明显异常。2009年5月25日胸部增强CT (图1A) 示右肺下叶后段见一7 cm×7 cm大小肿块, 分叶及毛刺, 右中间支气管内见软组织影, 下肺及右中肺见小片状模糊影, 右侧肺门及气管隆突下见淋巴结肿大。头颅MRI增强及腹部彩超未见明显异常。骨ECT示T12、L4、右髂白上缘、左骶髂关节下部转移灶。腰椎MRI示胸12、腰5椎体及腰4棘突见不规则骨质破坏, 可见T1WI、T2WI低信号, 增强后局部低信号, 腰4棘突处软组织内长T2信号, 增

强后不均匀强化。血CEA为320.7 ng/mL, NSE为21.37 μg/L。2009年5月25日气管镜检查见右中间支气管新生物, 于此处高频圈套 (40 w) 取得组织后送检。病理检查见梭形、短梭形肿瘤细胞片状排列, 核异形, 部分多角形细胞, 巢状排列, 肿瘤间质粘液变形 (图2A); 免疫组化 (图2B, 图2C): CK8/18 (上皮+)、肌动蛋白结合蛋白CALP (-)、EMA (上皮+)、CK7 (-)、VIM (梭形细胞+)、P63 (+)、Des (梭形细胞+)、TTF1 (+)、平滑肌肌动蛋白SMA (-)、Chr (-), 诊断为右肺中间支气管开口低分化上皮性恶性肿瘤伴肉瘤样改变。临床诊断为右下肺低分化上皮性恶性肿瘤伴肉瘤样改变T4N2M1 (骨) IV期。

2009年5月30日予NP方案 (长春瑞滨40 mg d1, d5+顺铂40 mg d1-d3) 化疗, 21天为1周期, 按疗程化疗2次后于2009年8月5日复查。血CEA为154 ng/mL, 胸部增强CT (图1B) 见右肺下叶病灶较前明显缩小, 对比入院时胸部CT结果, 其肺内原发灶最大单径由7 cm缩小到3 cm, 缩小率>30%, 根据RECIST标准病情评估为部分缓解, 随即完成第3次化疗。但患者化疗后骨髓抑制较严重, 血白细胞总数波动在 $(2.5-3.5) \times 10^9/L$, 血红蛋白80 g/L-110 g/L, 渐出现腰痛症状。2009年9月11日及10月19日分别完成了第4次、第5次化疗, 并每隔4周予唑来膦酸注射液4 mg (天晴依泰) 静滴抑制骨破坏。2010年2月复查胸部CT, 肺内病灶大小较前无明显改变。但患者因身体耐受及经济情况未再行进一步治疗。出院后电话随访获知约3个月后去世。

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学附属长海医院呼吸内科 (通讯作者: 白冲, E-mail: bc7878@sohu.com)

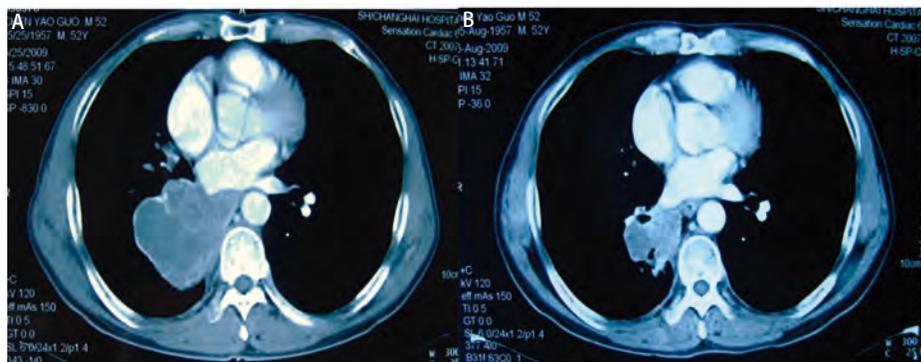


图 1 患者治疗前后胸部影像学改变。A: 治疗前右下肺肿瘤最大直径为7 cm; B: 两次化疗后肿瘤最大直径为3 cm。

Fig 1 The appearance of the chest computed tomogram. A: The diameter of tumor in right low lung was 7 cm before chemotherapy; B: The diameter of tumor in right low lung was 3 cm after two times chemotherapy.

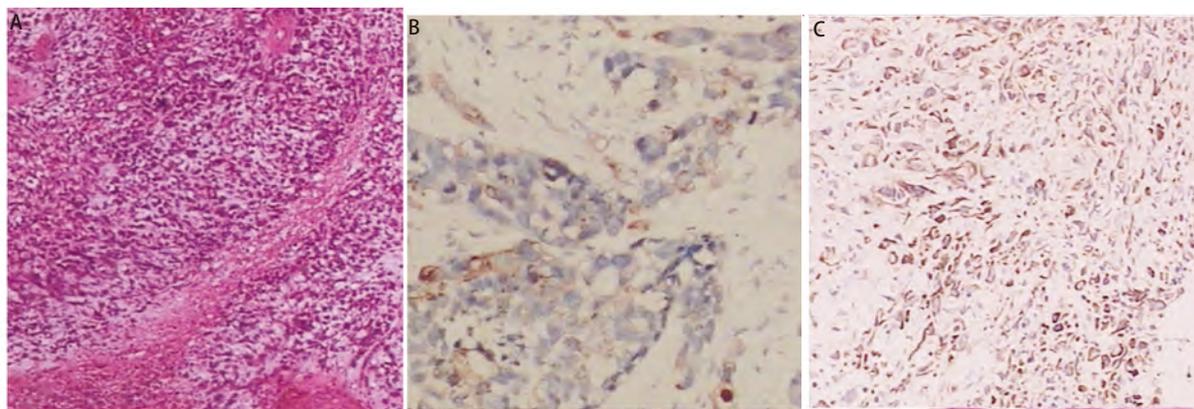


图 2 病理表现。A: 肿瘤细胞形态多样, 以小圆形、短梭形为主, 形态较幼稚, 弥漫杂乱排列, 可见较多核分裂像及坏死组织 (HE, ×100) ; B: CK8表达阳性 (Envision, ×200) ; C: Vimentin表达阳性 (Envision, ×100) 。

Fig 2 The appearance of pathological findings. A: the morphous of tumor cell is variety, the main form is round and spindle with immature, which can saw karyokinesis and necrosis tissues (HE, ×100); B: CK8 positive expression (Envision, ×200); C: Vimentin positive expression (Envision, ×100).

2 讨论

PSC是一种少见的肺部原发肿瘤, 占肺部非小细胞癌肿瘤的0.1%-0.4%。2004年WHO肺肿瘤组织学分类^[1]将PSC定义为具有多形性、肉瘤样或肉瘤成分的癌, 包括具有梭形和(或)巨型细胞的癌、癌肉瘤、肺母细胞瘤。对于肉瘤样癌的起源, 过去认为是分别由癌细胞和肉瘤样细胞分化组织形成, 也有认为由原始的全能干细胞分别向癌组织和肉瘤样组织分化形成。近年来随着免疫组化技术的应用, 发现肉瘤样成分中多表达上皮性标志物, 同时癌成分中也表达间叶性标志物(如波形蛋白), 越来越多的研究表明肉瘤样癌实则仍为上皮性肿瘤。目前采用Nappi等^[2]对PSC的诊断标准将其分为单相性肿瘤(由肉瘤样梭形细胞或巨细胞组成)和双相性肿瘤(由恶性上皮成分和恶性间叶成分组成, 不包括特殊间叶成分, 如骨、软骨、横纹肌肉瘤)。

PSC患者的中位年龄在60岁-65岁, 男性居多, 与吸烟关系密切。临床症状以咳嗽、咳痰、痰中带血多见, 其它包括胸痛、乏力、气短和发热症状。周围型肉瘤样

癌CT增强后多可见不均匀强化。因其恶性程度高, 对于放疗和化疗不敏感, 预后较其它类型肺癌差。有学者^[3]总结了美国MD Anderson肿瘤中心20年来资料完整的63例肺肉瘤样癌患者的结果, 肺肉瘤样癌和匹配的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的5年生存率分别为24.5%和46.3%($P=0.01$), 进一步分层分析显示只有III期PSC患者的生存期较匹配的NSCLC患者缩短(中位生存期分别为10.3个月和25.3个月, $P=0.006$)。徐文静等^[4]对47例PSC患者进行预后因素的分析, 认为年龄、肿瘤大小、pTNM分期、T1-T2期与T3-T4期、有无淋巴结转移、M分期和组织学类型对生存期的影响有统计学意义, 但仅年龄、T分期和M分期是影响预后的独立因素, 吸烟与预后关系不大, I期-III期及是否行术后化疗患者的1年、5年生存率差异无统计学意义, 仅3年生存率差异有统计学意义, 而伴有远处转移的1年生存率为0。Yuki等^[5]则认为淋巴结转移状况是最重要的预后影响因素, 与N0期的患者相比N1/N2患者的总生存期和无瘤生存期均明显缩短。

目前认为, 对于肉瘤样癌患者的首选治疗方法为手术切除。是否行放疗和化疗以及选择何种治疗方案的报

道较少, 疗效也不确切。国内有报道^[6]1例术后复发的PSC患者予TP方案(紫杉醇+顺铂)化疗后达到部分缓解, 而另1例IV期的患者经吉西他滨联合顺铂和口服吉非替尼(易瑞沙)治疗后仍有进展。Raveglia等^[7]报道20例PSC患者中6例I期患者未行化疗, 14例II期、III期患者术后接受了铂类为基础的化疗, 结果显示中位生存期分别为26个月和7个月, 提示由于PSC恶性程度高和预后差的特点, 是否应用化疗值得考虑。但作者同时也表明由于病例数少, 特别是缺乏IV期患者的病例资料, 尚不能正确评价辅助化疗在PSC治疗中的作用。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是I型跨膜受体酪氨酸激酶Erb家族的一员, 在很多上皮肿瘤细胞中过度表达, 其中NSCLC中的表达率为40%-80%^[8]。EGFR的生物靶向治疗对于NSCLC特别是腺癌有着越来越重要的价值。但EGFR抑制剂类的药物对于PSC的治疗效果尚不明确。Italiano等^[9]对22例PSC患者的肿瘤组织进行了EGFR蛋白表达、EGFR基因拷贝数、EGFR突变及KRAS突变的检测, 结果显示EGFR蛋白表达率为100%, 远远高于文献^[10]报道的典型NSCLC中由相同的评分系统得出的比例50%-70%, EGFR基因拷贝数增长率为23%, KRAS突变率为38%, 而EGFR突变率为0, 因此作者认为相对于典型的NSCLC, PSC患者中KRAS高突变率、EGFR蛋白的过表达可能与其较差的预后有关, 而无EGFR突变提示PSC患者可能无法获益于抗-EGFR的靶向治疗。但Leone等^[11]则认为Italiano等^[9]报道的8例KRAS突变的病例中有2例的检测方法并非经典的直接测序法, 存在一定误差, 因此KRAS基因的突变率应为28.5% (6/22), 这与其它NSCLC的报道^[12]无明显差异, 而EGFR的基因突变也可以发生在PSC中。Ushiki等^[13]报道了1例吉非替尼治疗PSC的病例, 尽管此例患者没有从靶向治疗中受益, 但在尸检中发现其EGFR基因中的外显子19缺失, 外显子20突变。Leone等^[11]亦对22例PSC进行了EGFR相关检测, 其中2例患者存在EGFR突变。综合上述作者的结论, 在PSC患者中可以存在EGFR突变, 但几率很小, 而EGFR突变的患者也并非都能从中受益。EGFR蛋白的过表达及EGFR基因的低突变率可能与PSC病情发展迅速以及治疗效果欠佳存在一定关系。

本例患者的发病年龄、吸烟史、临床症状以及肿块大小、形态、免疫组化标记物的成分都符合PSC的一般特点。其特殊性在于该病例是有远处转移的IV期患者, 经过2个疗程的NP方案化疗后病情评估为部分缓解, 随后多次复查病情均为稳定。相关文献中IV期PSC的病例

较少, 对于此类患者行化疗后取得明显疗效的病例更鲜有报道。推测原因在于PSC无特定的临床表现, 多由术后病理明确, 故晚期、特别是有转移的、无手术机会的确诊例数较少, 缺乏化疗方案治疗的大宗病例报道。因此, 对于化疗及生物治疗对肉瘤样癌肿的作用还有待于meta分析或更完善的实验研究来进一步明确。

参 考 文 献

- 1 Brambilla E, Travis WD, Colby TV, *et al.* The new World Health Organization classification of lung tumors. *Eur Respir J*, 2001, 18(6): 1059-1068.
- 2 Nappi O, Glasner SD, Swanson PE, *et al.* Biphasic and monophasic sarcomatoid carcinomas of the lung. A reappraisal of 'carcinosarcomas' and 'spindle-cell carcinomas'. *Am J Clin Pathol*, 1994, 102(3): 331-340.
- 3 Venissac N, Pop D, Lassalle S, *et al.* Sarcomatoid lung cancer (spindle/giant cells): an aggressive disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(3): 619-623.
- 4 Xu WJ, Huang C, Wang L, *et al.* Characteristics and prognostic analysis of 47 patients with lung sarcomatoid carcinoma. *Chin J Clin Oncol*, 2008, 35(18): 1045-1049. [徐文静, 黄纯, 王柳春, 等. 47例肺肉瘤样癌的特征及预后因素分析. *中国肿瘤临床*. 2008, 35(18): 1045-1049.]
- 5 Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C, *et al.* Pleomorphic carcinoma of the lung: a surgical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(2): 399-404.
- 6 Jiang M, Cao D, Yang Y, *et al.* Clinical analysis of pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Chin J Lung Cancer*, 2006, 9(6): 547-549. [蒋明, 曹丹, 杨雨, 等. 肺肉瘤样癌14例临床分析. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(6): 547-549.]
- 7 Raveglia F, Mezzetti M, Paniqalli T, *et al.* Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(5): 1742-1747.
- 8 Minna J D, Dowell J. Erlotinib hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, Suppl: 14-15.
- 9 Italiano A, Cortot AB, Ilie M, *et al.* EGFR and KRAS status of primary sarcomatoid carcinomas of the lung: implications for anti-EGFR treatment of a rare lung malignancy. *Int J Cancer*, 2009, 125(10): 2479-2482.
- 10 Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, *et al.* Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*, 2003, 21(20): 3798-3807.
- 11 Leone A, Graziano P, Gasbarra R, *et al.* Identification of EGFR mutations in lung sarcomatoid carcinoma. *Int J Cancer*, 2011, 128(3): 732-735.
- 12 Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaklopity D, *et al.* Assessment of somatic *k-Ras* mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in Advanced non-small cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*, 2008, 9(10): 962-972.
- 13 Ushiki A, Koizumi T, Kobayashi N, *et al.* Genetic heterogeneity of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung: response to gefitinib and clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(4): 267-270.

(收稿: 2011-03-04 修回: 2011-04-08)

(本文编辑 孙丹)