

原发性肺印戒细胞癌1例诊治与文献报道

王雪岩¹, 雷光焰², 闫柯³

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省肿瘤医院胸外科, 陕西 西安

³陕西省人民医院肿瘤外科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月16日; 录用日期: 2022年11月10日; 发布日期: 2022年11月21日

摘要

印戒细胞癌(signet-ring cell carcinoma, SRCC)是一种低分化腺癌亚型,具有侵袭性,通常发生在胃肠道、前列腺或乳腺。本文描述了1例陕西省人民医院原发性肺SRCC的诊断、病理和治疗策略,以提高我们对这种肿瘤的认识。根据本文提供的信息,如果早期诊断并积极治疗,原发性肺部SRCC患者可以存活很长时间。然而,由于关于原发性肺SRCC的报道有限,还需要更多研究。

关键词

病例报告, 肺, 印戒细胞癌, 阿来替尼

Primary Signet-Ring Cell Carcinoma of the Lung: A Case Report: Diagnosis, Treatment and Literature Report

Xueyan Wang¹, Guangyan Lei², Ke Yan³

¹Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Thoracic Surgery, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

³Department of Tumor Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 16th, 2022; accepted: Nov. 10th, 2022; published: Nov. 21st, 2022

Abstract

Signet-ring cell carcinoma (SRCC) is a poorly differentiated adenocarcinoma subtype, which is aggressive and usually occurs in the gastrointestinal tract, prostate or breast. This paper describes

the diagnosis, pathology and treatment strategy of a case of primary pulmonary SRCC in Shaanxi Provincial People's Hospital, in order to improve our understanding of this tumor. According to the information presented here, patients with primary pulmonary SRCC can survive for a long time if diagnosed early and treated aggressively. However, due to limited reports on primary lung SRCC, more studies are needed.

Keywords

Case Report, Lung, Signet-Ring Cell Carcinoma, Alectinib

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肺印戒细胞癌(SRCC)是一种罕见的肿瘤,由于其浸润性质,预后较差,我们提出一个不吸烟的中老年女性原发性肺印戒细胞癌病例。就如我们的病例一样,早期诊断积极治疗对患者的生存至关重要。

2. 病例报告

患者女,57岁,以“间断咳嗽半年,右胸痛1周”入院;既往史无特殊。查体未见明显异常。实验室检查:CA-125 42.3 U/ml,抗酸染色未见抗酸杆菌,超敏C反应蛋白定量hs-CRP > 5 mg/L, C反应蛋白CRP 35.83 mg/L,降钙素原PCT 0.053 ng/ml。胸部CT平扫+增强示:右肺中叶、双肺下叶见团片、斑片状实变影并见其内充气支气管影及周围片絮影;另右肺中叶见软组织影,大小约3.2 cm × 3.1 cm,其内支气管显示不清并见点状钙化影。左肺上叶舌段见少许索条影。纵隔内见稍大及轻度肿大淋巴结。无胸膜增厚及胸腔积液。诊断:右肺中叶考虑肿瘤性病变,双肺下叶肿瘤病变不排除,建议抗炎治疗后复查。支气管镜检查:右肺:中叶内侧亚段可见增生物阻塞,余支气管黏膜光滑,管腔通畅。左肺:各支气管黏膜光滑,管腔通畅。内镜下应用生理盐水反复灌洗,灌洗液送病原学检查。诊断:右肺中叶支气管肺癌;左肺支气管黏膜炎症(灌洗治疗后)。结核菌涂片检查(灌洗液):抗酸染色未检出抗酸杆菌。右肺中叶占位穿刺后病理:(右肺)送检穿刺组织内见浸润性实性生长腺癌,主为印戒细胞癌,结合免疫组化,肺来源可能性大,请结合临床。免疫组化:CK(+),TTF-1(+),CK7(+),NapsinA(+),Ki-67指数约15%。特殊染色: PAS(+),AB(+)。VentanaPD-L1(SP263):TPS约1%。基因检测:EML4-ALK融合基因阳性。患者右肺中叶腺癌诊断明确,双肺下叶病变待查,进一步完善PET-CT检查:1)右肺中叶外侧段不规则团块状软组织病变,呈分叶状,考虑为恶性病变(肺癌),建议穿刺活检。2)右肺中叶胸膜下、右肺下叶后基底段及左肺下叶背段3处小斑片及结节影,考虑转移性病变,建议穿刺活检。3)右上肺门区肿大淋巴结,考虑为淋巴结转移。诊断:右肺中叶腺癌(cT2N1Mx),于2022年06月23日开始行AP方案化疗(培美曲塞800 mg第一天+奈达铂70 mg第1~2天,3周一次),同时行莫西沙星抗感染治疗。行AP方案化疗2周期后,复查胸部CT提示右肺中叶占位略缩小,双肺下叶明显消退,疗效评价SD,修正诊断:右肺中叶腺癌(cT2N1M0 III期)。于2022年8月30日手术治疗,鉴于术前化疗效果欠佳,术后予以阿来替尼靶向治疗。目前随访2月,未见肿瘤复发及转移。

3. 讨论

印戒细胞癌(signet-ring cell carcinoma, SRCC)是一种低分化腺癌亚型,其特征是细胞内含大量黏液,并将细胞核推至细胞一侧,形成月牙状或印戒细胞形态。原发性 SRCC 可发生于许多器官,最常发生于胃,其次为结肠、食管、肺、直肠、乳腺、膀胱、小肠和胆囊[1] [2]。它很少作为原发性肿瘤出现在肺中,根据 1 篇文献综述,原发性肺 SRCC 的发生率约占所有肺腺癌的 0.5% [3]。原发性肺 SRCC 患者的中位年龄为 64 岁,略低于肺腺癌患者的总体年龄(中位年龄 67 岁)。该研究还表明,约 49.2%的原发性 SRCC 患者在出现症状时已处于 IV 期,而整体肺腺癌患者的这一比例为 36.8%,总生存期下降(分别为 6 个月 vs 10 个月),提示具有高度侵袭性。印戒细胞癌的原发部位恶性肿瘤已被认为是一个独立的预后因素,肺原发的 SRCC 的 5 年总生存率小于 10% [4]。不吸烟的原发性肺 SRCC 患者往往比那些长期吸烟的患者更年轻,预后也略好,尽管这在统计学上并不显著[5]。

患者可能出现轻微和非特异症状,如体重减轻、咳嗽、胸痛、呼吸困难和咯血。与所有癌症一样,原发性肺 SRCC 的最终诊断是通过组织活检、组织病理学检查和免疫组化染色。在组织学上细胞表现为清晰的细胞质和周围移位的深染核仁,细胞边界明显[6]。原发性肺 SRCC 的免疫组化染色表现为 TTF-1、CK-7、p53 表达阳性,而 CK20、CK5/6、嗜铬粒素、突触素表达阴性[7] [8]。为了确定肺是 SRCC 的原发病灶,也必须排除原发病灶来自其他部位发生转移的可能性,如胃肠、乳腺和前列腺。该患者在其他器官系统的初始 PET-CT 检查中未发现任何活动性恶性肿瘤。免疫组化进一步支持这一结论(CK7 和 TTF-1 阳性),提示肺癌[9]。原发性肺 SRCC 的荧光原位杂交(FISH)常表现为 ALK 基因易位伴 EML4-ALK 融合,无 EGFR 和 KRAS 突变,ALK 抑制剂 Crizotinib 和 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 等免疫检查点抑制剂,可能对 EML4-ALK 易位的肿瘤具有治疗意义[10] [11] [12]。

利用下一代测序技术(NGS)检测驱动突变,特别是晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),已日益成为诊断工作的标准部分。它能够检查各驱动突变,包括 EGFR、ALK、ROS1、BRAF,并为选择化疗和中位生存年龄提供有用信息[13]。该患者 NGS 检测中表现为 ALK 基因融合突变。

迄今为止,关于原发性肺 SRCC 的文献主要包括病例报告和小规模的回顾性分析,除了极少数的出版物,如 Ou et al [3] 和 Tsuta et al [14], Ou 及其同事[3]在 1989 年至 2006 年之间仅组织学上确定了 262 例原发性 SRCC 肺癌。Tsuta 和同事[14]报道了 2640 例手术切除的原发性肺癌中,有 39 例(1.5%)带有 SRCC 成分的原发肺癌。Wu 等人[4]进行的另一项研究,他们从监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库中审查了 24171 例 SRCC 病例,并报告了 738 例(3.1%)病例的临床病理和预后参数。该研究结果显示,几乎所有原发性肺 SRCC 患者在最初诊断是都有远处转移,接受治疗不太积极。由于关于原发性肺 SRCC 的报道有限,在规范该类临床诊断和治疗方面仍存在挑战。

手术治疗是无远处转移的原发性肺 SRCC 患者的金标准。对于伴有远处转移的原发性肺 SRCC,需要外科医生、放疗科治疗师、肺科医生和肿瘤科医生在内的多学科方法来改善这些患者的生存和生活质量[4] [15]。我们的患者术前接受 2 个周期新辅助化疗,经影像学评估病灶 SD,手术切除病灶。由于我们的患者术后为局部晚期,术后给予 ALK 抑制剂阿来替尼靶向治疗。自 2007 年在非小细胞肺癌(NSCLC)中发现间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排以来[16] [17]。我们在 ALK 阳性非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗上取得了巨大进展,在 PROFILE 1014 试验中,第一种 ALK 酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼被证实优于铂类联合培美曲塞化疗[18]。此外, J-ALEX 试验(JapicCTI-132316)结果显示:在无进展生存期方面,阿来替尼优于克唑替尼(疾病进展或死亡风险比, 0.34; 99.7% CI, 0.17~0.71; P < 0.001; 阿来替尼的中位无进展生存期,不可估量[95% CI, 20.3 个月至不可估量],而克唑替尼的中位无进展生存期为 10.2 个月[95% CI, 8.2 至 12.0]) [19]。另一项三期试验与 J-ALEX 试验(JapicCTI-132316)试验[19]结

果基本一致, 该结果示: 阿来替尼的无进展生存期明显长于克唑替尼(中位无进展生存期, 25.7 个月[95% CI, 19.9 至不可估计] vs. 10.4 个月[95% CI, 7.7 至 14.6]; 风险比, 0.50 [95% CI, 0.36~0.70]; $P < 0.001$) [20]。第二代间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂阿来替尼, 在 ALK 阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者中具有足够的临床疗效和满意的安全性。目前, 阿来替尼已成为局部晚期和晚期 ALK 阳性非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗的重要药物[21]。

4. 总结

我们可以得出结论, 原发性肺 SRCC 的预后比原发性肺腺癌更差, 因为约有一半的病例在 IV 期确诊。即使在晚期患者中, 手术治疗和放疗仍然必不可少。进一步的临床和病理研究将告诉我们更多关于这些罕见肿瘤的信息。

参考文献

- [1] Wang, Y., Wang, Y., Li, J. and Che, G. (2020) Primary Signet-Ring Cell Carcinoma of the Lung: A Report of Seven Cases. *Thoracic Cancer*, **11**, 3015-3019. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13614>
- [2] Wang, T., Shen, B., Wang, L. and Liu, F. (2020) Primary Signet Ring Cell Carcinoma of the Breast: A Rare Entity with Unique Biological Behavior—A Clinical Study Based on Pure Signet Ring Cell Carcinoma Cohort. *Pathology Research and Practice*, **216**, Article ID: 152948. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152948>
- [3] Ou, S.H., Ziogas, A. and Zell, J.A. (2010) Primary Signet-Ring Carcinoma (SRC) of the Lung: A Population-Based Epidemiologic Study of 262 Cases with Comparison to Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Thoracic Oncology*, **5**, 420-427. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181ce3b93>
- [4] Wu, S.G., Chen, X.T., Zhang, W.W., et al. (2018) Survival in Signet Ring Cell Carcinoma Varies Based on Primary Tumor Location: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 209-214. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1416291>
- [5] Testori, A., Perroni, G., Carlo, C., et al. (2021) Primary Signet-Ring Cell Carcinoma of the Lung in an HIV-Positive Patient. *Thoracic Cancer*, **12**, 1122-1125. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13887>
- [6] Castro, C.Y., Moran, C.A., Flieder, D.G. and Suster, S. (2001) Primary Signet Ring Cell Adenocarcinomas of the Lung: A Clinicopathological Study of 15 Cases. *Histopathology*, **39**, 397-401. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2001.01224.x>
- [7] Boland, J.M., Wampfler, J.A., Jang, J.S., et al. (2014) *The American Journal of Surgical Pathology*, **38**, 1681-1688. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000280>
- [8] Terada, T. (2012) Primary Signet-Ring Cell Carcinoma of the Lung: A Case Report with an Immunohistochemical Study. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **5**, 171-174.
- [9] Danzinger, S., Köstler, W.J., Funovics, M., et al. (2019) Signet Ring Cell Carcinoma of the Lung: A Diagnostic Pitfall in Pregnancy. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, **2019**, Article ID: 9461579. <https://doi.org/10.1155/2019/9461579>
- [10] Yoshida, A., Tsuta, K., Watanabe, S., et al. (2011) Frequent ALK Rearrangement and TTF-1/p63 Co-Expression in Lung Adenocarcinoma with Signet-Ring Cell Component. *Lung Cancer*, **72**, 309-315. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.09.013>
- [11] Hao, Y.Q., Tang, H.P. and Liu, H.Y. (2015) Primary Signet-Ring Cell Carcinoma of the Lung Treated with Crizotinib: A Case Report. *Oncology Letters*, **9**, 2205-2207. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3003>
- [12] Adderley, H., Blackhall, F.H. and Lindsay, C.R. (2019) KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Converging Small Molecules and Immune Checkpoint Inhibition. *EBioMedicine*, **41**, 711-716. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.049>
- [13] Takeda, M., Sakai, K., Takahama, T., et al. (2019) New Era for Next-Generation Sequencing in Japan. *Cancers (Basel)*, **11**, Article No. 742. <https://doi.org/10.3390/cancers11060742>
- [14] Tsuta, K., Ishii, G., Yoh, K., et al. (2004) Primary Lung Carcinoma with Signet-Ring Cell Carcinoma Components: Clinicopathological Analysis of 39 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **28**, 868-874. <https://doi.org/10.1097/00000478-200407000-00004>
- [15] Pezzuto, A., Terzo, F., Graziani, M.L., et al. (2017) Lung Cancer Requires Multidisciplinary Treatment to Improve Patient Survival: A Case Report. *Oncology Letters*, **14**, 3035-3038. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6511>

- [16] Soda, M., Choi, Y.L., Enomoto, M., *et al.* (2007) Identification of the Transforming EML4-ALK Fusion Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nature*, **448**, 561-566. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
- [17] Rikova, K., Guo, A., Zeng, Q., *et al.* (2007) Global Survey of Phosphotyrosine Signaling Identifies Oncogenic Kinases in Lung Cancer. *Cell*, **131**, 1190-1203. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.025>
- [18] Solomon, B.J., Mok, T., Kim, D.W., *et al.* (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 2167-2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>
- [19] Hida, T., Nokihara, H., Kondo, M., Kim, Y.H., *et al.* (2017) Alectinib versus Crizotinib in Patients with ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (J-ALEX): An Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet*, **390**, 29-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)
- [20] Peters, S., Camidge, D.R., Shaw, A.T., Gadgeel, S., Ahn, A.S., *et al.* (2017) Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 829-838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>
- [21] Chen, H., Lin, C., Peng, T., *et al.* (2020) Metformin Reduces HGF-Induced Resistance to Alectinib via the Inhibition of Gab1. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2307-5>