

1例NTRK重排的巨大纵膈梭形细胞瘤病例报告

陈毓新^{1,2}, 刘相燕^{1,2,3*}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²山东省立医院胸外科, 山东 济南

³山东第一医科大学附属省立医院胸外科, 山东 济南

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月23日; 发布日期: 2024年5月30日

摘要

神经原肌球蛋白相关激酶(Neutropomyosin-related kinase, NTRK)重排的梭形细胞肿瘤是世界卫生组织第五版软组织和骨肉瘤分类中的一类新肿瘤。迄今为止, 很少有报告纵膈发生NTRK重排的梭形细胞瘤病例。因此, 我们收集了一例巨大的(27 × 21 × 10 cm)纵膈NTRK重排的梭形细胞肿瘤病例。手术采取了保留肋骨的三切口开胸术。术后病理诊断为梭形细胞瘤。免疫组化结果显示, 肿瘤组织中平滑肌肌动蛋白、S100、CD34、NTRK均呈阳性表达。通过讨论该病的病理类型、诊断和治疗, 为其临床诊疗提供更多参考。

关键词

神经原肌球蛋白相关激酶, 梭形细胞瘤, 纵膈肿物

One Case Report of Giant Mediastinal Spindle Cell Tumor with NTRK Rearrangement

Yuxin Chen^{1,2}, Xiangyan Liu^{1,2,3*}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Thoracic Surgery, Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

³Department of Thoracic Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 23rd, 2024; published: May 30th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Neurotropomyosin-related kinase (NTRK) rearranged spindle cell neoplasm (SCN) represents a new group of tumors included in the fifth edition of the World Health Organization (WHO) classification of soft tissue and bone sarcomas. To date, few cases of NTRK-rearranged SCN in the mediastinum have been reported. Herein we present a case of a giant (27 × 21 × 10 cm) NTRK rearranged SCN in the right thoracic cavity removed through a special thoracotomy that preserves the rib. The neoplasm was removed surgically and was pathologically diagnosed as a spindle cell tumor. Immunohistochemistry results showed that smooth muscle actin (SMA), S100, CD34 and NTRK were positively expressed in tumor tissue. By discussing the pathologic types, diagnosis and treatment of the disease, we can provide more references for clinical diagnosis and treatment of this disease.

Keywords

NTRK Rearrangement, Spindle Cell Neoplasm, Mediastinum

Copyright © 2024 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

NTRK 重排的梭形细胞肿瘤是一种以 NTRK 基因重排为分子特征的罕见软组织肿瘤, 主要由单一形态的梭形细胞组成[1]。据统计, 该肿瘤在四肢和躯干的浅表或深层软组织中发生的占比约为 82%, 在胃肠道和腹腔中发生的占比约为 12% [2]。本文报告 1 例长径达 27 cm 的巨大纵膈梭形细胞瘤患者, 于我院行巨大纵膈肿瘤切除术。通过讨论该疾病的病理类型及手术方式, 为其临床诊疗提供更多参考。

2. 病例报告

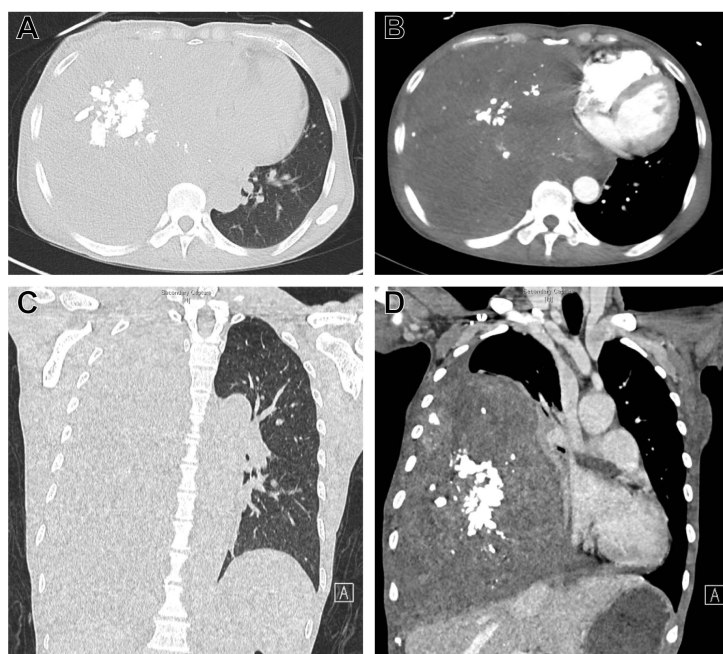
2.1. 一般资料

患者, 女性, 51 岁, 于 2023-08-12 就诊于本科, 初诊为右侧胸前占位并右肺不张。该患者 1 个月前因胸闷、咳嗽、下肢水肿就诊于当地医院, 行胸部强化 CT 检查提示右侧胸腔巨大占位性病变并右肺不张。患者为求进一步治疗就诊于本院。自入院来偶有咳嗽、咳痰及胸闷憋喘, 病程中无其他不适主诉, 近期体重无明显变化。患者既往状况良好, 无特殊慢性病史, 无吸烟饮酒史, 7 个月前有新冠病毒感染史。体格检查: 体温 36.7℃, 脉搏 88 min⁻¹, 呼吸 16 min⁻¹, 血压 140/91 mmHg, 一般情况可, 营养良好, 神志清, 精神可。全身浅表淋巴结未触及肿大, 口唇无紫绀, 颈软, 气管居中, 颈静脉无怒张。胸廓对称无畸形, 双侧呼吸动度对称, 右侧语颤减弱, 左肺呼吸音清, 右肺呼吸音微弱, 未闻及干湿性啰音。心界左移, 心率 88 min⁻¹, 心率规整, 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹平软, 无压痛和反跳痛, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音正常。四肢肌力和肌张力正常, 病理征阴性。

2.2. 诊疗经过

入院后患者行胸部增强 CT 检查(2023-08-12): 右侧胸腔见巨大混杂密度团块, 截面大小约 18.9 × 17.4 cm, 内见多发团块状、颗粒状钙化(见图 1), 右肺中、下叶受压导致肺不张并向左前方移位, 增强扫描动

脉期病灶内见多发迂曲血管走行, 多为右肺动脉分支, 病灶前下缘见一粗大迂曲血管, 起自腹主动脉前壁, 病灶内见多发片状渐进性强化区, 邻近骨质未见明显异常。纵隔左偏, 纵隔未见明显增大淋巴结, 右肺上叶见片絮状稍高密度灶, 边界欠清; 左肺段及段以上支管通畅, 肺野未见明显异常密度灶。右侧胸腔见少许液体密度影。左胸腔内未见明显液体密度影。影像学诊断为: 1) 右侧胸腔巨大占位, 符合肿瘤CT表现, 首先考虑孤立性纤维瘤; 2) 右肺上叶炎性改变; 3) 右侧胸腔少量积液。肺功能检查(2023-08-12)示 MVV: 23.78 L/min, FEV1: 0.86 L, 提示: 极重度混合性通气功能障碍; 中度弥散功能障碍; 通气储量百分比 70%。为明确全身情况, 行心电图检查、腹部彩超、肾上腺彩超、双侧颈动脉及下肢静脉血管超声、冠状动脉 CTA 和颅脑磁共振均未见明显异常。



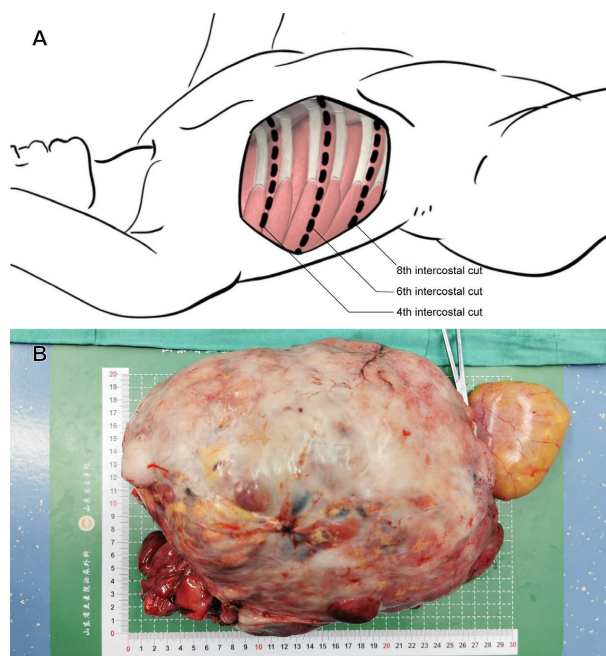
注: A、在右胸腔内发现一实质纵隔肿块, 横截面尺寸约为 18.9 cm × 17.4 cm。右中肺叶和下肺叶被压缩并向左前方移位。(肺窗、横断位); B、心脏受压并向左移位。(纵隔窗, 横断位); C、右肺中、下叶受压向左前方移位。(肺窗, 冠状位); D、肿块内可见多发颗粒状和结节状钙化。(纵隔窗, 冠状位)

Figure 1. Chest enhanced CT examination results

图 1. 胸部增强 CT

患者临床确诊为右侧胸腔占位并右肺不张。经院内多学科会诊并结合患者及家属意见, 患者于(2023-08-16)于山东省立医院胸外科行纵膈肿物切除术。手术经过: 麻醉成功后取左侧卧位, 消毒手术区, 铺无菌巾单, 贴皮肤保护膜。于患者右后外侧第 6 肋间做一约 30 cm 横切口, 进胸。探查见: 胸腔内少量胸水, 脏壁层胸膜无转移结节。右胸腔内巨大肿瘤, 包膜完整, 囊实性, 部分与肺组织粘连, 肺组织受压明显, 明显萎缩, 切口难以暴露肿瘤上下级。遂再取第 4 肋间及第 8 肋间切口, 保留肋骨(见图 2(A))。分别进胸探查, 并以超声刀分离肿瘤周围条带组织, 部分较粗条带给予丝线结扎。以康迪吻合器及钉仓, 切开部分肿瘤与肺组织间粘连。完整切除肿瘤, 测量切除标本大小约 20 × 30 cm (见图 2(B))。蒸馏水冲洗胸腔, 使用激素后, 缓慢胀肺, 上叶及中叶膨胀良好, 但肺体积较正常有所缩小, 反复胀肺, 下叶背段膨胀略差, 但可见通气表现。彻底止血, 用止血材料贴覆创面, 于右腋中线第 8 肋间置胸腔闭式引流管 1 根, 清点器械、敷料无误, 逐层关胸。手术顺利, 术中出血约 500 ml, 因患者术前即贫血, 术中查血红蛋白低于 70 g/L, 给予 O 型 Rh 阳性红细胞 6 U, 血浆 620 ml。术中麻醉满意, 生命体征稳定。术毕

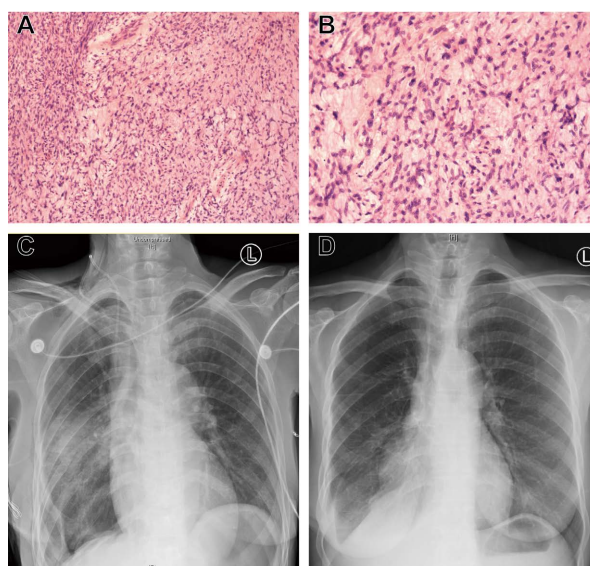
患者至重症医学科对症支持治疗。切除标本送病理检查。术后1天(2023-08-17)血气分析各项指标未见明显异常, 评估病情后转回普通科室继续治疗。术后第3天(2023-08-19)复查血常规及胸部X线未见明显异常(图3(C)), 予以拔除胸导管。术后第5天(2023-08-21)患者一般情况及刀口恢复良好, 准予出院。出院后通过电话及门诊复查随访。



注: A、手术切口示意图: 右后侧第6根肋骨间行30 cm水平开胸, 经2个肋间切口(第4、第8)分别游离肿瘤上、下缘; B、手术切除的纵膈肿瘤照片(约20 × 30 cm)。

Figure 2. Surgical method and neoplasm

图 2. 手术方式及肿瘤样本



注: A、低倍镜下癌组织样本; B、高倍镜下癌组织样本; C、术后第3天胸部X线; D、术后第33天胸部X线。

Figure 3. Postoperative pathological results and chest X-ray

图 3. 术后病理结果及胸部X线

患者术后病理回示:(纵隔肿物)梭形细胞肿瘤,与胸肌上皮呈分叶状生长方式(图 3(A)),伴有软骨样组织形成,部分区域可见花环样细胞,部分区域间质硬化(图 3(B)),结合免疫标记,NTRK、CD34 和 S-100+,Ki-67 增殖活性为低级别 10%肿瘤,结合形态和免疫标记,考虑 NTRK 重排的梭形细胞肿瘤。(大小为 27 × 21 × 10cm);免疫组化结果:2 号片:SMA(+),Desmin(-),S100+(部分),SOX10(-),CD34(+),SATA+(弱),Ki-67+(约 10%),TNT-1(+),Brg1(+),NTRK(+);3 号片:CK(AE1/AE3)+(上皮),CK7-(上皮),Calretinin(-),CK5/6(-)。患者术后 1 个月于我院门诊复查,自述憋喘较前明显好转,下肢水肿减轻,近日无咳嗽咳痰等症状。查体见胸部刀口愈合良好,无红肿破溃。行胸部 X 线复查见右肺复张良好(图 3(D))。术后 3 个月及 6 个月电话随访,患者一般情况良好,未诉明显不适。

3. 讨论

纵隔肿瘤包括多种肿瘤,包括胸腺瘤、非胸腺囊肿、内分泌肿瘤、淋巴瘤、生殖细胞肿瘤、软组织肿瘤和其他罕见类型的肿瘤[3]。每一种肿瘤类型都有其独特的特征和临床表现。原发于纵隔的梭形细胞肿瘤极为罕见。NTRK 重排梭形细胞肿瘤是世界卫生组织发布的新的第五版软组织 and 骨肉瘤分类中包含的一组新肿瘤[4]。这些肿瘤以 NTRK 基因融合为特征,并表现出广泛的组织学和临床特征[5]。该肿瘤多由单一形态的梭形细胞组成,伴有多少不等的玻璃样变间质和浸润性生长方式[6]。大多数肿瘤共表达 CD34 和 S-100,部分病例仅表达 CD34 或仅局灶性表达 S-100,也有部分病例不表达 CD34 和 S-100 [7],但所有病例均广泛表达 pan-NTRK 或 TrkA [8]。pan-NTRK 在 NTRK1 和 NTRK2 基因重排的肿瘤中呈胞质染色,NTRK3 重排者呈胞核和胞质染色[9]。据统计,该肿瘤在四肢和躯干的浅表或深层软组织中发生的占比约为 82%,在胃肠道和腹腔中发生的占比约为 12% [2]。大部分病例发生在小于 20 岁的患者身上,像本例患者年龄 51 岁实属罕见。此前并无报道起源于纵隔的 NTRK 重排的梭形细胞瘤[2] [10] [11]。

考虑到该患者纵隔肿物存在时间较长且无明显症状,可能为良性纤维性肿瘤。这种类型肿瘤的穿刺病理通常不显示特定的细胞,也可能显示不清。此外,由于巨大纵隔肿物造成的压迫,患者已经出现胸闷症状。因此无论术前是否行穿刺活检,均应行手术切除肿块,以缓解患者症状。

该患者因为肿瘤体积巨大,手术中发现肺组织受压明显,明显萎缩,常规切口难以暴露肿瘤上下级,手术方式的选择上采用了保留肋骨的三切口手术。分别于患者的第 4、6、8 肋间做手术切口,其中第 4 肋间切口用于游离肿瘤上缘,第 8 肋间切口用于肿瘤下缘,完全分离肿瘤后于第 6 肋间取出。此种手术方式既保留了患者肋骨,又将胸腔内巨大肿瘤完整取出,对于患者的预后恢复影响较小。为应对麻醉后纵隔肿物的压迫引起心脏骤停的可能性,要提前做好抢救准备。此外,在切除肿瘤和肺复张过程中,应提前使用糖皮质激素,防止肺复张型肺水肿的发生。对于本例病人,在肺复张前 10 分钟静脉注射 40 mg 甲泼尼龙琥珀酸钠。同时,创新的手术方法为胸部巨大肿瘤的手术治疗提供了新的见解。

病理上,梭形细胞瘤在肿瘤样本中呈现形态学变异,显微镜下,由形态相对一致的梭形细胞组成,可见胶原纤维,瘤细胞呈条束状或鱼骨样排列。结合免疫组织化学染色诊断,肿瘤细胞表达 NTRK、CD34 以及部分表达 S-100 蛋白,均与 NTRK 重排的梭形细胞瘤一致。因此诊断被证实。病理诊断确定后,应考虑肿瘤是否为原发性肿瘤,就本例病例来看,辅助检查尚未发现其他部位的明显肿瘤特征,因此首先考虑为原发性的纵隔肿瘤。

对于梭形细胞肿瘤,Yasui 等[12]强调将肿瘤全部切除联合辅助化疗、放疗可避免局部复发。随着对 NTRK 基因融合的认识增加,分子靶向治疗已成为治疗 NTRK 重排肿瘤的重要策略。NTRK1/2/3 基因融合已成为癌症治疗的新靶点[5],NTRK 基因融合阳性肿瘤可被靶向激酶抑制剂成功抑制。对于本例 NTRK 重排的纵隔梭形细胞肿瘤可进一步行基因检测后辅以手术后靶向治疗。一些靶向治疗最近被批准用于携带 NTRK 融合物的肿瘤,这些肿瘤对选择性 NTRK 抑制剂(如拉罗替尼[13])表现出显著而持久的反应。

在拉罗替尼的临床研究中, 75%的患者在治疗后表现出明显的病情缓解, 从而避免了截肢的必要性, 提高了整体生活质量[14]。此外, 美国食品和药物管理局已批准将恩曲替尼用作治疗 NTRK 重排实体瘤患者的药物[15]。目前该患者术后状况良好, 相关研究结果或将对其未来的治疗策略有积极影响。

参考文献

- [1] Anderson, W.J. and Doyle, L.A. (2021) Updates from the 2020 World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Tumours. *Histopathology*, **78**, 644-657. <https://doi.org/10.1111/his.14265>
- [2] Tsai, J.W., Lee, J.C., Hsieh, T.H., *et al.* (2022) Adult NTRK-Rearranged Spindle Cell Neoplasms of the Viscera: With an Emphasis on Rare Locations and Heterologous Elements. *Modern Pathology*, **35**, 911-921. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-01005-3>
- [3] Ghigna, M.R., Thomas, D.E. and Montperville, V. (2021) Mediastinal Tumours and Pseudo-Tumours: A Comprehensive Review with Emphasis on Multidisciplinary Approach. *European Respiratory Review*, **30**, 200309. <https://doi.org/10.1183/16000617.0309-2020>
- [4] Sbaraglia, M., Bellan, E. and Deitos, A.P. (2021) The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: News and Perspectives. *Pathologica*, **113**, 70-84. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-213>
- [5] Cocco, E., Scaltaiti, M. and Drilon, A. (2018) NTRK Fusion-Positive Cancers and TRK Inhibitor Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 731-747. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0>
- [6] Agaram, N.P., Zhang, L., Sung, Y.-S., *et al.* (2016) Recurrent NTRK1 Gene Fusions Define a Novel Subset of Locally Aggressive Lipofibromatosis-Like Neural Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*, **40**, 1407-1416. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000675>
- [7] Tauziède-Espariat, A., Duchesne, M., Baud, J., *et al.* (2023) NTRK-Rearranged Spindle Cell Neoplasms Are Ubiquitous Tumours of Myofibroblastic Lineage with a Distinct Methylation Class. *Histopathology*, **82**, 596-607. <https://doi.org/10.1111/his.14842>
- [8] Hung, Y.P., Fletcher, C.D.M. and Hornick, J.L. (2018) Evaluation of Pan-TRK Immunohistochemistry in Infantile Fibrosarcoma, Lipofibromatosis-Like Neural Tumour and Histological Mimics. *Histopathology*, **73**, 634-644. <https://doi.org/10.1111/his.13666>
- [9] Hechtman, J., Benayed, R., Hyman, D., *et al.* (2017) Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *American Journal of Surgical Pathology*, **41**, 1547-1551. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000911>
- [10] Yin, L., Shi, C., He, X., *et al.* (2023) NTRK-Rearranged Spindle Cell Neoplasms: A Clinicopathological and Molecular Study of 13 Cases with Peculiar Characteristics at One of the Largest Institutions in China. *Pathology*, **55**, 362-374. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2022.10.003>
- [11] Suurmeijer, A.J.H., Dickson, B.C., Swanson, D., *et al.* (2018) A Novel Group of Spindle Cell Tumors Defined by S100 and CD34 Co-Expression Shows Recurrent Fusions Involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 Genes. *Genes Chromosomes Cancer*, **57**, 611-621. <https://doi.org/10.1002/gcc.22671>
- [12] Yasui, N., Yoshida, A., Kawamoto, H., *et al.* (2014) Clinicopathologic Analysis of Spindle Cell/Sclerosing Rhabdomyosarcoma. *Pediatric Blood & Cancer*, **62**, 1011-1016. <https://doi.org/10.1002/pbc.25367>
- [13] Hong, D.S., Dubois, S.G., Kummar, S., *et al.* (2020) Larotrectinib in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumours: A Pooled Analysis of Three Phase 1/2 Clinical Trials. *The Lancet Oncology*, **21**, 531-540. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3)
- [14] Drilon, A., Laetsch, T.W., Kummar, S., *et al.* (2018) Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 731-739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>
- [15] Doebele, R.C., Drilon, A., Pazares, L., *et al.* (2020) Entrectinib in Patients with Advanced or Metastatic NTRK Fusion-Positive Solid Tumours: Integrated Analysis of Three Phase 1 - 2 Trials. *The Lancet Oncology*, **21**, 271-282. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)