

ALK 阳性肺多原发神经内分泌癌

▲兰州大学第二医院呼吸与危重症医学科 张尹 侯悦 张天明 王虹

病例简介



王虹 教授

在临床教学与专业成长中,典型病例与罕见病例都具有重要价值,前者帮助我们建立规范的诊疗路径,后者则激发我们更深入地思考病理机制与个体化治疗策略。本文所分享的病例,正是一个具有挑战性的罕见病变实例,对于深化临床理解、拓展诊疗思路具有一定的参考意义。本病例报道一位先后在两侧肺叶被诊断为不同类型的神经内分泌癌。其病理检查显示,分别为肺大细胞神经内分泌癌(LCNEC)和小细胞肺癌(SCLC)。随后对两处病变组织进行二代测序(NGS)分析,均检测到棘皮动物微管相关蛋白4-间变性淋巴瘤激酶(EML4-ALK)融合突变。基于此分子特征,患者接受了ALK酪氨酸激酶抑制剂(TKI)靶向治疗,疗效显著,病情获得良好控制。

现病史 患者于入院前55月余,因“右肺下叶占位”于外院行“右肺中下叶切除+系统淋巴结清扫术”,术后病理提示为LCNEC,NGS提示存在EML4-ALK融合突变。于此次入院前1月余,患者无明显诱因出现间断性咳嗽、咳痰伴胸闷、气短不适,活动后气短症状加重。遂于外院复查PET/CT提示:左主支气管略狭窄。

既往史 2019年3月因“右肺下叶占位”(图1)于外院行“右肺中下叶切除+系统淋巴结清扫术”,手术过程顺利,术后规律复查未见疾病进展。

诊断 右肺恶性肿瘤综合治疗后的随访检查、复查后。

诊疗经过 2019年3月,患者肺癌根治术后,术后病理(图2)提示为LCNEC,肿瘤术后分期为:T2aN2M0, III A期。NGS提示存在EML4-ALK融合突变。患者术后接受“紫杉醇+洛铂”化疗联合克唑替尼250 mg bid靶向治

疗。化疗1个周期后,因严重消化道不良反应而停止化疗,继续口服克唑替尼靶向治疗。

2022年4月即克唑替尼靶向治疗36个月后,因出现严重药物性皮疹而停用克唑替尼。

2023年10月8日就診于我院行胸部增强CT(图3)示右肺术后改

变,气管隆突及左主支气管壁明显增厚、管腔略窄。支气管镜检查示:右中下叶术后残端光滑,左主支气管新生物阻塞管腔约50%。支气管镜下取活检,病理提示为SCLC,肿瘤分期为局限性。NGS提示存在EML4-ALK融合突变。

患者自2023年10月

14日开始,行“依托泊苷+顺铂”方案化疗联合阿来替尼600 mg bid靶向治疗。化疗3个周期后,因严重消化道不良反应而停止化疗,继续口服阿来替尼靶向治疗。2024年5月即服用阿来替尼7个月后,复查胸部CT平扫示:左主支气管基本通畅,疗效评估为完全缓解。

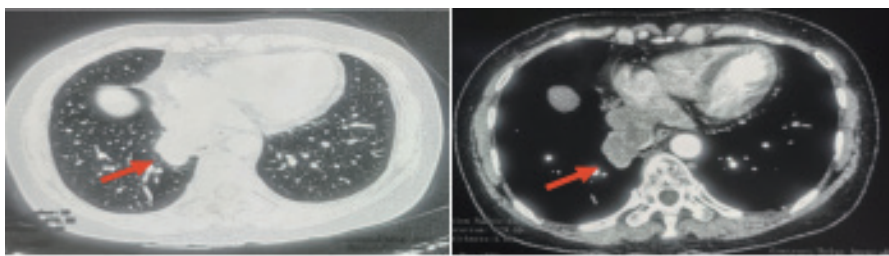


图1: 2019-03-19术前胸部CT:可见右肺下叶内基底段及右肺门软组织占位

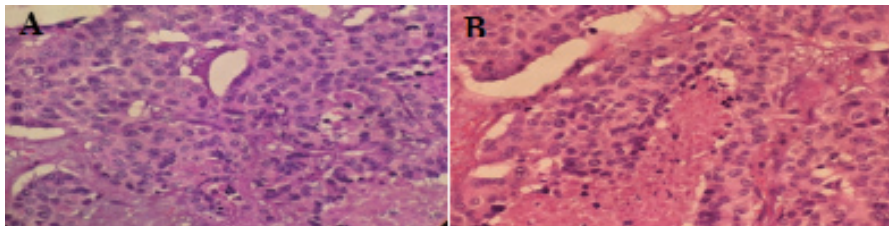


图2: 肿瘤病理可见:A:大的多角形癌细胞呈片状或巢状分布,密集排列。细胞核大,染色质呈空泡状,可见小核仁,胞质丰富、红染(HE染色,×200);B:癌细胞巢中央可见大量凝固性坏死(HE染色,×200)

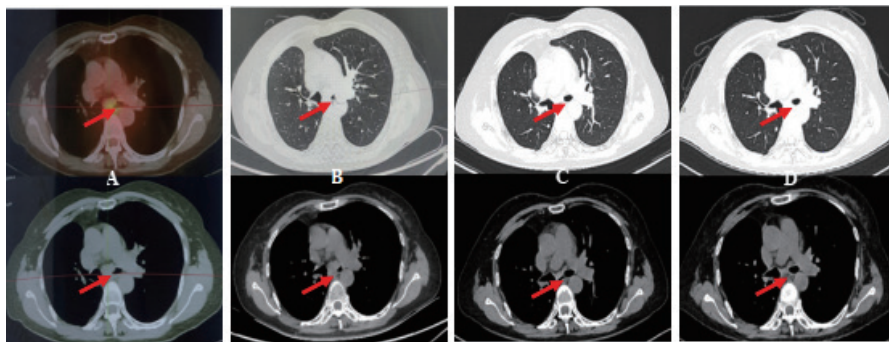


图3 A: 2023-08-28 PET/CT:左主支气管略狭窄;B: 2023-10-08胸部CT:可见左主支气管较2023-08-28PET/CT狭窄程度明显加重;C: 2024-05-13即服用阿来替尼7个月复查胸部CT:可见左主支气管狭窄明显改善;D: 2024-10-23即服用阿来替尼12个月复查胸部CT:未见疾病进展

探例解析

多原发ALK阳性肺癌如何寻求最佳解

本文报道1例肺癌根治术后再次出现第二原发支气管肿瘤的病例,回顾患者病程,右肺下叶原发肿瘤自2019年4月随访至2023年8月,患者无进展生存期(PFS)为53个月;支气管原发肿瘤自2023年10月随访至2025年1月,患者PFS为16个月。总生存期(OS)超过69个月。

本文患者两次肿瘤病灶所处解剖位置不同、肿瘤组织学类型不同且间隔时间>4年,4年内复查均未见手术残端肿瘤复发及转移,根据Martini和美国胸科医师协会2013

年的诊断标准,可诊断为异时性多原发肺癌(mMPLC)。MPLC是指同时或先后在肺内发现2个或者2个以上的原发肺癌病灶,根据两次肿瘤出现的时间间隔可将其分为同时性MPLC(sMPLC)和mMPLC。临床中,不同的组织学类型是诊断MPLC较为可靠的依据,但当肿瘤组织学类型相同时,MPLC的诊断往往需要与原发肺癌肺内转移(IPM)进行鉴别,准确的诊断对确定肿瘤分期和选择治疗方案至关重要。MPLC可表现出独特的分子突变机制,在影像学

中也与IPM有不同的表现倾向。虽然MPLC的诊断标准在不断更新,但以上方法都有一定的局限性,并不能普遍适用于所有患者,目前基于分子生物学的诊断标准均只能作为参考,临床仍缺少普遍适用的统一的诊断标准。

本文患者在LCNEC和SCLC中均发现EML4-ALK融合突变。该融合基因多见于非小细胞肺癌,特别是肺腺癌,是一种新型分子靶向治疗靶点。2007年Sod等第一次报道了EML4-ALK融合基因,并在后续实验中

发现,EML4-ALK转基因小鼠在出生仅几周便出现双肺腺癌结节且结节迅速生长,证实了EML4-ALK具有致癌活性。Soda等随后给予转基因小鼠口服ALK-TKIs治疗,发现ALK-TKIs虽不能使肿瘤细胞完全消失,但可显著降低小鼠的肿瘤负荷并提高动物的存活率。

扫一扫
关联阅读全文

进修日记

学技术
也学人文情怀

▲兰州大学第二医院呼吸与危重症医学科 武凡祺

今年5月,我前往广州医科大学第一附属医院呼吸内镜中心,开启了进修之旅。这段日子,除了技术视野的拓展,更让我深刻体会到一位进修医生的成长,既需要“硬技术”的积累,也离不开“软环境”的滋养——这里既有呼吸内镜专家的倾囊相授,也有同侪间真诚热烈的互帮互助,这些温暖而扎实的支持,让我在专业提升的路上走得更稳、更踏实。现在回想起来,这段进修经历不光学到了新技术及创新的理念,同时也体会到医学的本质是“人学”,技术的精进还需要前辈的指引、同侪的支撑以及一颗敢于尝试的心。

记得刚进中心时,我在广州医科大学附属第一医院副主任医师陈小波的指导下完成一例87岁声门下新生物外压气道狭窄的患者行经支气管镜诊断。基于自己以往的操作经验,采用常规静脉麻醉下经气道EBUS-TBNA操作,正在进镜的时候,患者氧饱和度突然下降,我顿时慌了神。陈老师立刻接过操作台,果断调整策略,快速切换成经食道进镜路径,很快患者氧合得到了改善,我们也顺利完成穿刺取材。

操作结束后,陈小波老师告诉我:“声门下空间狭窄,经气道进镜时气道压力变化更敏感,这时候改经食道,既能避开狭窄段,又能减少对气道的刺激。”这即使陈小波老师对解剖结构的理解,也是基于临床实践对进镜路径调整经验、心得。“场景化教学”贯穿始终,从患者体位摆放时如何兼顾舒适与操作空间,到镜下判读时细微特征,老师们总能把复杂的技术拆解成可复用的“方法论”,让我从“知道怎么做”逐步过渡到“理解为什么这么做。”作为进修医生,这段学习经历让我对呼吸内镜的规范化操作与前沿技术融合到未来工作中。同时,还要把这种“开放、共享、互助”的成长态度融入到工作中,努力为患者提供更精准、更安全的诊疗服务。

呼吸专栏编委会

名誉主编: 钟南山 王辰
指导专家(按姓氏拼音排序):
白春学 陈良安 陈荣昌
代华平 康健 李为民
林江涛 刘春涛 瞿介明
孙永昌 徐永健 周新
主 编: 曹彬 应颂敏
轮值主编: 王虹

执行主编(按姓氏拼音排序):
邓朝胜 郭强 侯刚
宋元林 孙加源 熊维宁
徐金富 张静(上海)

编委(按姓氏拼音排序):
班承钧 保鹏涛 常春
陈成 陈湘琦 陈燕
陈颖 陈愉 代冰
董航明 杜丽娟 范晔
冯靖 高丽 高凌云
关伟杰 韩丙超 何勇
何志义 贺航咏 蒋汉梁
揭志军 李春笋 李丹
李锋 李力 李琪
李伟 李国园 李云霞
梁硕 梁志欣 刘波
刘丹 刘崇 刘宏博
刘敬禹 刘琳 刘伟
陆海雯 罗建江 罗壮
马德东 马礼兵 纳建荣
潘殿柱 施熠炜 石林
史菲 苏欣 孙健
唐昊 田欣伦 王东昌
王峰 王虹 王华启
王一民 文文 夏旻
肖奎 谢佳星 谢敏
邢西迁 徐燕 徐瑜
徐月清 杨会珍 杨蛟
杨士芳 姚欣 于洪志
喻杰 张圆琴 张惠兰
张静(天津) 张一
赵俊 赵帅 周国武
周华 周敏 周庆涛