

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.005

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.005>

## 10例肺多形性癌的临床及病理分析

李苾, 李霞, 梁加贝, 路旭东, 杨树东

(南京医科大学附属无锡人民医院病理科, 江苏 无锡 214023)

**[摘要]** **目的:** 探讨肺多形性癌的临床病理特点, 鉴别诊断, 影像学特点及预后。**方法:** 回顾性分析无锡市人民医院胸外科2012年3月至2018年4月收治的10例肺多形性癌患者的临床及病理资料。采用组织病理学及免疫组化标记进行回顾性分析。**结果:** 10例患者均为男性, 发病年龄为59~71岁; 8例有既往大量吸烟史, 2例无烟酒嗜好; 7例首发症状为咳嗽咳痰, 3例伴痰中带血。患者肿瘤长直径2.8~9.5(平均6.2) cm; 7例发生于右肺, 3例发生于左肺。肺多形性癌中含恶性上皮成分和多形性成分。恶性上皮成分包括9例腺癌, 1例鳞癌; 多形性成分包括恶性梭形细胞和/或巨细胞成分。肿瘤细胞不同程度表达AE1/AE3, CK7, TTF-1, Napsina, CK5/6, Vimentin等, 增殖指数Ki-67为40%~80%。4例患者淋巴结见转移, 9例患者获得随访, 1例失访, 目前最长生存时间为41个月, 仍存活, 最短生存时间为术后7个月。**结论:** 肺多形性癌是少见的高度恶性肿瘤, 好发于中老年吸烟男性; 大部分肺多形性癌可通过组织病理与免疫组化鉴别诊断, 目前外科手术为首选治疗方法, 预后差。

**[关键词]** 肺肿瘤; 多形性癌; 病理

## Clinicopathological analysis of 10 cases of pulmonary pleomorphic carcinoma

LI Cong, LI Xia, LIANG Jiabei, LU Xudong, YANG Shudong

(Department of Pathology, The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214023, China)

**Abstract** **Objective:** To discuss the clinical and histopathologic features, differential diagnosis, imaging features and prognosis of pulmonary pleomorphic carcinoma (PPC). **Methods:** Histopathology and immunohistochemistry were used for the retrospective analysis of 10 patients with PPC, who underwent surgical resections in Wuxi People's Hospital from March 2012 to April 2018. **Results:** All patients were male, with varying ages from 59 to 71 years. Eight patients had previous heavy smoking history, and the remaining two did not smoke or drink. Seven patients occurred with initial symptoms including cough or expectoration, and three of them were with haemoptysis. In this group, the average diameter of the tumor was 6.2 cm, and the maximum and minimum tumor diameter were 9.5 cm and 2.8 cm, respectively. Among these ten patients, seven had PPC in the right lung and three had PPC in the left lung. Malignant epithelial components and polymorphic components were found

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-17

通信作者 (Corresponding author): 杨树东, Email: ysd-zh@163.com

in these patients. Specifically, malignant epithelial components include 9 cases of adenocarcinoma and 1 case of squamous cell carcinoma, and polymorphic components include malignant spindle cells and/or giant cell components. Epithelial components differentially expressed CK, AE1/AE3, CK7, TTF-1, Napsina, TTF-1, CK5/6, Vimentin and so on, with varied value-added Ki-67 index (40%–80%). Additionally, four patients occurred with lymph node metastasis. After the surgery, nine patients obtained postoperative follow-up with the shortest survival period of 7 months after surgery. The longest survivor is still alive at the 41th month after the surgery. **Conclusion:** PPC is a rare and highly malignant tumor, which occurs mostly in middle-aged smoking male. Most PPC can be differentially diagnosed by histopathology and immunohistochemistry. Currently, surgery is a preferred treatment for PPC, but prognosis of PPC is poor.

**Keywords** lung neoplasma; pleomorphic carcinoma; pathology

肺多形性癌(pulmonary pleomorphic carcinoma, PPC)是一种罕见的低分化非小细胞癌,其本质是肺肉瘤样癌的亚型之一,即含有梭形细胞和/或巨细胞混合成分的癌,约60%为周围型孤立性肿瘤,临床预后差。现对10例患者的临床及病理资料进行回顾性分析,以提高对该疾病的进一步认识。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入南京医科大学附属无锡人民医院胸外科2012年3月至2018年4月收治的10例肺多形性癌患者,均为男性,发病年龄59~71(平均63.7)岁,8例患者既往有吸烟史,吸烟指数平均每天20支,2例无烟嗜酒嗜好。

### 1.2 首发症状

10名患者中,无诱因咳嗽咳痰7例,其中3例伴痰中带血,2例有胸痛症状,1例常规体检CT时发现肺占位,无明显症状。1例以腺性膀胱炎首发入院,进一步检查发现肺占位。

### 1.3 发病部位及辅助检查

CT检查:10例患者均为周围型。7例发生于右肺,其中右肺上叶5例,右肺下叶2例。2例发生于左上肺,1例发生于左下肺。性状:2例为囊实性,其余均为实性。术前有3例患者行纤维支气管镜检查,2例见狭窄病变并取活检,病理示低分化癌,1例病理未见异常。3例伴胸腔积液,其中1例胸水脱落细胞病理见癌细胞。血液检查:血肿瘤四项检测,2例血CEA升高,肺癌标志物(NSE和CK19)检测,4例NSE增高,但CK19未升高,6例NSE和CK19均未升高。

### 1.4 手术方法

患者均采用胸腔镜下肺癌根治术,所有患者行淋巴结清扫。

## 2 结果

### 2.1 病理资料

患者均经术后大病理取材。8例肿瘤呈实性块状或结节状,无包膜,切面呈灰白、灰黄、灰褐色,2例呈囊实性,肿瘤直径2.8~9.5(平均6.2)cm,4例可见坏死。常规经甲醛固定,脱水、石蜡包埋,切片,HE染色,免疫组织化学采用EnVision法,标记抗体CK7, AE1/AE3, TTF-1, Napsina, P63, P40, Vimentin, Ki-67等。术后病理显示:10例肺多形性癌中均含恶性上皮成分及多形性成分,其中6例为低分化腺癌伴梭形细胞癌,癌组织呈不规则实性巢状或筛状结构。3例为中-低分化腺癌伴梭形细胞癌(图1A, B),癌组织部分呈微乳头及腺样结构,1例为鳞癌伴梭形细胞癌(图1C)。其中1例镜下见神经及横纹肌侵犯,6例癌组织累及脏层胸膜,2例邻近脏层胸膜,4例出现淋巴结转移,转移数为1~8(平均3)枚。免疫组织化学结果:10例肺多形性癌中,上皮成分均表达CK7, AE1/AE3, 8例表达TTF-1, 6例表达Napsina(图1D), 1例表达CK5/6, 10例P63均未表达,梭形细胞区域均表达Vimentin(图1E),其中4例梭形细胞区域不同程度表达CK7(图1F), 2例散在弱阳性表达TTF-1, 1例表达Napsina, CK5/6, P63均未表达, Ki-67表达40%~85%(平均62%)。分子检测:5例患者做EGFR及ALK基因检测,5例EGFR均未突变,1例ALK突变,5例患者均术后采用常规化学药物治疗(以下简称化疗)。

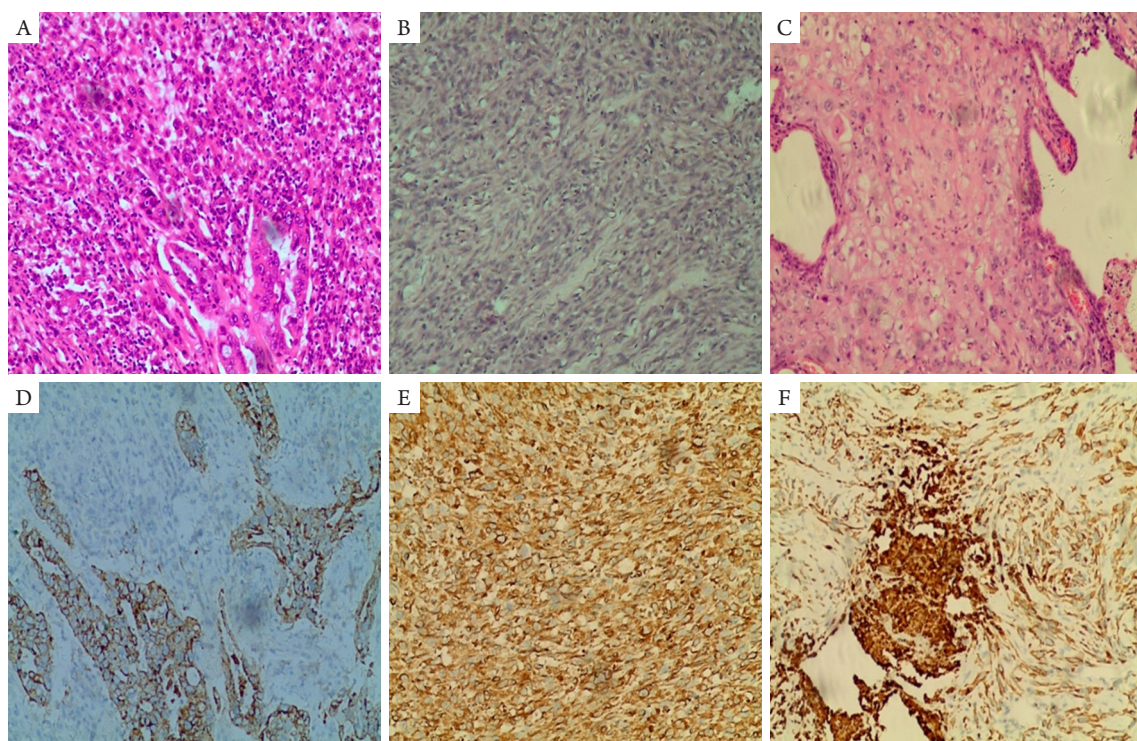


图1 肺多形性癌的HE形态及免疫组织化学表达

Figure 1 HE morphology and immunohistochemistry of PC

(A) PC中腺癌成分(HE,  $\times 200$ ); (B) PC中鳞癌成分(HE,  $\times 200$ ); (C) PC中梭形细胞癌成分(HE,  $\times 200$ ); (D) 腺癌Napsina阳性(EnVision,  $\times 200$ ); (E) 梭形细胞癌Vimentin阳性(EnVision,  $\times 200$ ); (F) 梭形细胞癌CK7阳性(EnVision,  $\times 200$ )。 (A) Adenocarcinoma component in PC (HE,  $\times 200$ ); (B) Squamous cell carcinoma in PC (HE,  $\times 200$ ); (C) Spindle cell carcinoma component in PC (HE,  $\times 200$ ); (D) Adenocarcinoma Napsina positive (EnVision,  $\times 200$ ); (E) Spindle cell carcinoma Vimentin positive (EnVision,  $\times 200$ ); (F) Spindle cell carcinoma CK7 positive (EnVision,  $\times 200$ ).

## 2.2 预后

1例失访, 对9例患者进行随访, 4例死亡, 5例存活, 10例患者均无围手术期死亡。其中4例死亡病例均为2012—2015年的患者, 最短生存时间为术后7个月, 脑转移死亡, 其余分别为术后8, 10, 17个月死亡。在存活病例中, 手术时间为2015—2018年, 目前存活时间为11~41个月, 均未死亡, 其中1例患者于2017年手术, 术后6个月出现脑转移, 1例患者于2018年手术, 术后8个月出现骨转移, 2例患者分别于2017年和2018年手术, 术后常规化疗无转移复发。目前存活时间最长的1例患者于2015年手术, 术后常规化疗4次后, 未再化疗, 目前恢复良好。

## 3 讨论

Fishback等<sup>[1]</sup>于1994年首先提出了伴梭形细胞和/或巨细胞成分的肺多形性癌的概念。2011年, 对于肺腺癌的国际多学科分类, 国际肺癌研究协

会/美国胸科协/欧洲呼吸学会将肺多形性癌划分到低分化的非小细胞肺癌中<sup>[2]</sup>。肺多形性癌非常罕见, 在所有肺癌中占0.1%~0.4%<sup>[3]</sup>。发病人群以中老年男性患者为主, 首发症状为无明显诱因的咳嗽咳痰, 或伴痰中带血, 吸烟是多形性癌的诱因之一<sup>[4]</sup>。CT上的肿块大多体积较大, 多位于周边, 常侵犯或临近脏层胸膜, 与肺其他恶性肿瘤在肉眼上难以鉴别, 经增强扫描后实质强化, 中央可见低强化区, 需考虑肺多形性癌的可能性<sup>[5]</sup>。在无锡市人民医院2012—2018年约1 500例肺恶性肿瘤手术患者中, 多形性癌手术仅占10例, 比例 $<0.1\%$ , 本研究中的10例患者均为男性, 大多数有长期吸烟史, 首发症状大多以无诱因咳嗽咳痰为主, 部分伴痰中带血, 发病症状均与文献<sup>[4]</sup>报道一致。肿瘤多位于右肺, 以上叶居多, 肿块多较大, 直径平均6.2 cm, 大多数呈圆形或椭圆形分叶状肿块, 经气管镜下活检、肺穿刺活检及胸水细胞学检查对诊断有非常重要的作用。

根据WHO的分类标准, 病理学肺多形性癌的



诊断需满足存在10%以上多形性成分,包括梭形细胞和/或巨细胞成分。本组10例中,9例为腺癌伴梭形细胞成分,1例为鳞癌伴梭形细胞成分。免疫组织化学可以很好地标记各类型的成分。有学者<sup>[6]</sup>发现:在梭形细胞区域的瘤细胞中,除波形蛋白Vimentin阳性表达外,部分病例细胞角蛋白CK也可以标记,另外部分病例可见上皮膜抗原EMA等呈不同程度表达。本研究显示:上皮成分均不同程度表达上皮细胞角蛋白CK7, AE1/AE3, Napsina, TTF-1等,梭形细胞区域均表达Vimentin,其中4例梭形细胞区域表达CK7,大部分为弱阳性,TTF-1和Napsina可少量散在弱阳性表达,Ki-67表达40%~85%(平均62%),CK和Vimentin的联合标记可以帮助肺多形性癌的确切诊断。鉴别诊断:1)癌肉瘤。癌肉瘤中既有腺癌和鳞癌等成分,又有肉瘤的成分,如骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤等,除了组织学上的差异,免疫组织化学有助于鉴别,上皮成分表达细胞角蛋白,肉瘤成分表达相应的标志物。2)纤维组织细胞瘤。纤维组织细胞瘤中不表达上皮成分,而肺多形性癌中,梭形细胞可表达上皮成分。3)伴促纤维增生的癌。在癌组织的周围,常形成促纤维增生的梭形细胞,作为一种反应性增生,不见移行过渡,细胞异型性不明显,无病理性核分裂和坏死。4)转移性恶性黑色素瘤。瘤细胞呈多形性及梭形,免疫组织化学表达HMB45, S-100, Melan-A。

有文献<sup>[7]</sup>报道:肺多形性癌的发生可能与EGFR, P53, K-ras等基因突变相关。Pelosi等<sup>[8]</sup>检测到肺多形性癌的2种成分均发生K-ras基因易位突变,吸烟可诱导K-ras基因突变,从而致癌。本组研究取最近3年的5个患者做EGFR和ALK基因检测,结果显示EGFR均无突变,ALK有1例突变。通过随访发现该ALK突变患者于2018年4月手术,术前有前列腺增生的病史,CT检查胸椎见骨质密度增高影,后查PET/CT显示良性病变,术后常规化疗6次,未靶向治疗,目前仍存活。有文献<sup>[9]</sup>报道:分子靶向治疗对于肺多形性癌起到有效治疗作用。目前,一些反应较好的靶向药物用于肺癌的治疗,明确肺多形性癌的发病基因有治疗有一定的临床意义。本组研究由于样本量太少,故无统计学数据。

近年来,免疫治疗在许多实体肿瘤治疗中取得了很好的疗效,包括肺癌、尿路上皮癌,黑色素瘤等<sup>[10]</sup>。文献<sup>[11]</sup>报道1例IIIa期肺多形性癌患者,术前新辅助化疗后肿瘤缩小50%,术后

化疗2个疗程,未出现复发及转移,生存期已达16个月,而Kim等<sup>[12]</sup>研究发现部分肺肉瘤样癌细胞具有高水平的PD-L1表达,PD-L1通路靶向免疫疗法可能成为新的治疗方法。有文献<sup>[13]</sup>报道:PD-L1在非小细胞肺癌患者,基因检测显示多基因突变患者其疗效有优于单基因突变的优势,可能从免疫治疗中取得优势。目前PD-L1单抗价格昂贵,在非小细胞肺癌特别是非多形性癌的表达、治疗及预后还需要大样本数据的进一步研究。上所述,肺多形性癌是一种罕见的低分化非小细胞肺癌,恶性程度高,预后差,外科手术为主要治疗方法<sup>[14]</sup>,联合使用化疗、免疫治疗、靶向治疗的研究正成为肺癌治疗研究的新热点<sup>[15]</sup>。

## 参考文献

1. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation 78 cases[J]. *Cancer*, 1994, 73(12): 2936-2945.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(2): 244-285.
3. WHO. WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
4. 沈诚, 车国卫. 肺多形性癌的临床处理及文献分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2012, 19(6): 634-637.  
SHEN Cheng, CHE Weiguo. Clinical management and literature analysis of pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. *Chinese Journal of Chest and Cardiovascular Surgery*, 2012, 19(6): 634-637.
5. 陈晓东, 何滨, 罗泽斌. 肺多形性癌的CT影像特征(附15例分析)[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2016, 25(3): 204-209.  
CHEN Xiaodong, HE Bin, LUO Zebin. CT imaging features of pulmonary pleomorphic carcinoma (analysis of 15 cases)[J]. *Imaging Diagnosis and Interventional Radiology*, 2016, 25(3): 204-209.
6. 朱薇, 张新华, 余波, 等. 肺多形性癌的临床病理和免疫组化研究[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(8): 831-835.  
ZHU Wei, ZHANG Xinhua, YU Bo, et al. Clinicopathological and immunohistochemical study of pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. *Journal of Medical Graduate School*, 2012, 25(8): 831-835.
7. 王冰清, 梁乃新, 李单青. 肺多形性癌的诊疗进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(4): 1723-1726.  
WANG Bingqing, LIANG Naixin, LI Danqing. Progress in diagnosis and treatment of pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Physicians. Electronic Version*, 2013, 7(4): 1723-1726.

8. Pelosi G, Scarpa A, Manzotti M, et al. K-ras gene mutational analysis supports a monoclonal origin of biphasic pleomorphic carcinoma of the lung[J]. *Mod Pathol*, 2004, 17(5): 538-546.
9. Okuda K, Oda R, Suzuki A, et al. Clinicopathological factors influenced the prognosis of surgically resected pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(5): 1295-1302.
10. Chalela R, Curull V, Ennquez C, et al. Lung adenocarcinoma: From molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(7): 2142-2158.
11. 李洋, 陶宇, 徐军, 等. 新辅助治疗IIIa期肺多形性癌1例[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(5): 967-968.  
LI Yang, TAO Yu, XU Jun, et al. Neoadjuvant therapy for stage IIIa pulmonary pleomorphic carcinoma: report of one case[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2017, 22(5): 967-968.
12. Kim S, Kim MY, Koh J, et al. Programmed death-1 ligand 1 and 2 are highly expressed in pleomorphic carcinomas of the lung: Comparison of sarcomatous and carcinomatous area[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2698-2707.
13. 齐晓光, 祁春艳, 王李杰, 等. 非小细胞肺癌基因突变与PD1单抗疗效关系的分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(19): 3073-3076.  
QI Xiaoguang, QI Chunyan, WANG Lijie, et al. Analysis of relationship between gene mutation of non-small cell lung cancer and efficacy of PD1 monoclonal antibody[J]. *Modern Oncology Medicine*, 2018, 26(19): 3073-3076.
14. Chen F, Sonobe M, Sato T, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(5): 1037-1042.
15. Beatty GL, O'Hara M. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of solid tumors: Defining the challenges and next steps[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 166: 30-39.

**本文引用:** 李苾, 李霞, 梁加贝, 路旭东, 杨树东. 10例肺多形性癌的临床及病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 1886-1890. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.005

**Cite this article as:** LI Cong, LI Xia, LIANG Jiabei, LU Xudong, YANG Shudong. Clinicopathological analysis of 10 cases of pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 1886-1890. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.005