

化疗联合中药治疗晚期转移性肺促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤

马虹 丁鹏 秦季秋 熊绍权*

成都中医药大学附属医院 四川成都 610036

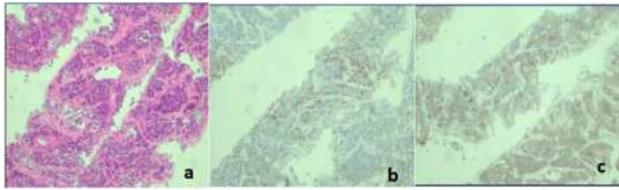
摘要: 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤 (Desmoplastic small round cell tumor,DSRCT) 是一种少见的高侵袭性软组织恶性肿瘤, 确诊时往往已有远处转移, 预后较差。3年生存率约44%, 5年生存率仅为15%~28%。好发于青少年及年轻男性, 男性与女性患病率约5:1。既往国内外文献报道DSRCT多为腹部、盆腔, 原发于肺DSRCT的报道至今极为罕见, 可检索的全国现仅有1例。该病的传统治疗方法包括手术, 放疗, 化疗, 干细胞移植以及分子靶向治疗, 但这些治疗均适时可用, 目前尚没有标准的治疗方法。中医药作为治疗各种恶性肿瘤的主要手段, 本文在此报道1例经化疗联合中药治疗晚期转移性肺DSRCT, 病情得到有效控制的临床案例。探讨了中药治疗罕见病例的可行性。

关键词: DSRCT(促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤); 中医药; 治疗策略

1 病例资料

患者, 男, 18岁, 2022年10月无明显诱因出现咳嗽、咳痰, 咯白色粘痰, 痰中带血丝, 活动后气紧, 伴右侧胸痛, 疼痛性质不能描述, 疼痛不影响日常生活, 无牵扯放射痛, 发病全程无明显呼吸困难, 无低热、盗汗, 无头晕、头痛, 无体重下降等。患者自诉既往体健, 无吸烟史, 无家族性遗传病史。查体: 生命体征平稳, 左肺叩诊呈清音, 右肺叩诊浊音, 左肺呼吸音清, 右肺呼吸音降低, 左肺未闻及干湿啰音。入院后完善相关辅助检查: 2022年10月14日胸部CT示(图1A)右侧胸腔团片状稍低密度影, 增强可见不均匀轻度强化, 大小约10cm×11.1cm×12.0cm, 与邻近胸壁分界不清。2022年10月21日PET-CT示右侧胸腔内巨大占位。右颈IV-VI区及左颈IV区、右侧腋下、右肺门、纵膈、右侧内乳区及右侧膈上数枚肿大淋巴结, 右侧腰大肌、右侧臀大肌内、右侧第5肋骨、左侧肱骨、右侧锁骨、双侧髌骨、骶骨、双侧股骨头代谢增高, 以上考虑M灶。实验室检查: 肿瘤标志物: 神经元特异性烯醇化酶测定21.14ng/ml, 铁蛋白测定471ng/ml, CA125 159.67U/ml。2022年11月14日患者入院治疗, 复查胸部CT(图1B)病灶较前增大: 右侧胸腔内巨大囊实性占位大小约11.4cm×10.7cm×15.9cm稍低密度肿块, 内见片絮状略高密度灶, 外缘与侧胸壁/胸膜分界

不清。右侧第5肋骨骨质密度增高。胸3椎体骨质密度增高, 周围见软组织肿块向右胸内突起。右侧腋下、右肺门、纵膈内数枚肿大淋巴结。右侧腰大肌见径约2.6cm类圆形稍低密度影。右侧胸腔大量积液。右侧胸水涂片送检未见肿瘤细胞。2022年11月22日右侧肺部穿刺病理加做免疫组化(图1)检查报告: (右肺穿刺组织)纤维结缔组织中的小圆细胞呈片状分布, 结合形态学及免疫表型, 符合小细胞恶性肿瘤。免疫组化示(2022011183-1): CD3(-)、CD20(-)、CK7(-)、TTF-1(-)、Napsin-A(-)、CgA(-)、Syn(+)、CD56(+)、Ki-67(+, 热点区约30%)、PHH3(+, 核分裂)、P40(-)、P53(+, 约3%)、CK5/6(-)、Vimentin(+)、Desmin(-)、PCK(+, 局灶)、WT-1(-)、S100(+)、CK19(+, 局灶)、CD34(+, 血管)、Calretinin(-)。结合患者症状体征及辅助检查, 患者神清, 精神可, 饮食可, 眠可。咳嗽、咳痰, 白色粘痰, 痰中带血丝, 活动后气紧, 伴右侧胸痛, 舌质暗, 苔薄白, 脉细弱无力。中医诊断: 肺癌, 气虚血瘀证。西医诊断: 右肺恶性肿瘤(促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤)。



注: a 为 HE 染色 $\times 100$, b,c 为 CK,CD56 免疫组化染色 $\times 100$

图 1 2022 年 11 月 22 日右肺穿刺组织病理结果

2022 年 11 月 25 日患者开始口服中药小细胞肺癌加减方(成都中医药大学附属医院肿瘤一科主任熊绍权教授自拟方)具体如下:山药 15g、熟地黄 15g、川牛膝 15g、怀牛膝 15g、制天南星 9g、生白芍 30g、川贝母粉 5g(合药冲服)、茯苓 15g、大枣 20g、紫苏叶 15g、酒川芎 15g、炒芥子 15g、生甘草 10g、姜半夏 20g、陈皮 10g、牡蛎 30g 将这些中药材加入 500ml 水中煮沸 30 分钟,浓缩至 90ml。饭后 1 小时后服用 30 毫升煎剂,每天三次。并联合标准 VAC 方案全身化疗,具体方案为:环磷酰胺 0.9g ivgtt(d1) + 硫酸长春新碱 2 mg ivgtt(d1) + 盐酸多柔比星 70mg ivgtt(d1) q3w。患者骨继发性恶性肿瘤,予以唑来膦酸预防骨不良事件发生。2 周期后患者咳嗽、咳痰,右侧胸痛等症状较前减轻,复查胸部 CT 后评估疗效 SD。2023 年 01 月 06 日继续口服中药联合全身化疗 4 周期后仍无手术指征,患者因自身原因拒绝化疗,继续接受口服中药维持治疗。1 年后随访无并发症发生,无咳嗽咯血胸痛等症状,患者如正常人生活独立并且继续回大学完成学业,期间规律复查,病灶稳定。2024 年 01 月 11 日复查胸部 CT 肺部病灶稳定(图 1C)。患者期间也没发生严重的肾损伤和肝损伤。



图 2 治疗前后 CT 影像对比

2 讨论

2020 年 WHO 软组织肿瘤分类中将 DSRCT 归为起源未定肿瘤,既往有文献认为其来源于原始间皮细胞或具有多系分化潜能的祖细胞,并以此解释其兼具上皮、间皮、肌肉和神经分化特征。至今为止国内外主要为个案报道。95% 以上的 DSRCT 病例发生于腹腔和盆腔内,也有少数病例原发于鼻窦、胸膜、结肠、睾丸旁等部位。本例报道原发于肺,

经文献可检索的全国现仅有 1 例,属罕见病例。临床上诸多医生对 DSRCT 认识不足,该病的临床症状、常规实验室检查以及肿瘤标志物均无特异性,容易与淋巴瘤胸膜侵犯或转移、胸膜增厚、纵膈肿瘤、间皮瘤、孤立性纤维瘤等混淆。本病例提醒临床医生应该加强对该病的认识,避免误诊。

DSRCT 在影像学上通常病灶多表现为团块状软组织肿物,沿浆膜扩散生长,增强扫描呈轻—中度强化,病灶内可见低密度区(坏死、出血或纤维组织)。单纯依靠影像学检查难以明确诊断。但其病理形态、免疫表型及分子生物学改变相对特异。其病理特点为:肿瘤细胞巢状排列,大小不一,形状不规则,巢内癌细胞呈圆形、卵圆形,或梭形;部分癌巢中央可见坏死或囊性改变;癌巢之间见大量致密纤维结缔组织,可伴有透明变性或呈黏液样变,肿瘤细胞和基质的比例不定。少数病例癌细胞可呈透亮空泡状、印戒细胞样、横纹肌样或梭形样。免疫组化特点:瘤细胞呈多向性分化,可同时表达上皮源性、间叶源性、神经源性等标记,部分病例可表达 CGA — A、SYP、CD57 的标记,其中 Desmin 为特征性的核旁点状染色,大多数病例阳性表达 WT — 1。大部分神经烯醇化酶(NSE)、上皮来源(AE1/AE3)、结蛋白(Desmin)、上皮膜抗原(EMA)及波形蛋白(VIM)阳性[1]。分子遗传学示 90% 的 DSRCT 患者具有特征性的染色体易位 t(11; 22)(p13; q12),即位于染色体 22q12 的尤文肉瘤基因(EWS)与位于 11p13 的肾母细胞瘤基因(WT1)融合。EWS-WT1 融合基因为 DSRCT 的独特改变,为其确诊提供依据[2]。该病的传统治疗方法包括手术,放疗,化疗,干细胞移植,以及最近推出的分子靶向治疗。手术通常是广泛切除,由于这种肿瘤的特性,完整切除肿物、切缘阴性通常是不可能的,减瘤手术可消除肿瘤 90% 体积。除了手术和放疗,DSRCT 的局部控制(特别是转移性疾病)包括射频消融,伽马刀,冷冻消融术,栓塞以及化疗栓塞术,但这些治疗通常是在谨慎分析个案之后适时可用。多药联合化疗现常用于 DSRCT 治疗中,目前可采用的化疗方案有:VAC(长春新碱、阿霉素、环磷酰胺),EP(依托泊苷、铂类),ACVP(阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、铂类)方案。虽然 DSRCT 对化疗敏感,但是不足以治愈疾病,肿瘤总复发,由于发病率低,仅局限在个别案例,统计有限,疗效暂不明确。改善 DSRCT 综合治疗的疗效,还需要进一步研究证实。近年来,中医药广泛运用于各种恶性肿瘤的治疗中,并且起

着越来越重要的作用,不仅能减轻化疗、放疗的副作用,而且能提高两种疗法的疗效。

本案患者确诊时已晚期,丧失一线根治性手术机会,肺部病灶进展较快,初诊一个月后复查病灶较前增大。因其他原因该例患者未能完成融合基因检查,并且原发肺 DSRCT 临床及影像学表现不典型,最终确诊依靠病理学检查及分子免疫表型诊断为原发于肺 DSRCT。据悉,国内外报道该疾病未经中药治疗,都是以传统的化疗方案治疗,有个案报道经化疗 PFS 为 17.4 个月,但治疗后期患者症状及体征逐渐加重。目前认为中医药作为晚期肿瘤的一种重要治疗手段,不仅能减轻化疗、放疗的副作用,而且能提高其它疗法的疗效,其疗效优于单分子靶点药物,已成为一种新的癌症治疗策略^[3,4]。本案例中,一名青少年男子被诊断为晚期 DSRCT,根据该病的标准治疗,选择标准 VAC 方案化疗联合中医药治疗。该患者因担心化疗的不良反应,在放疗、靶向治疗和手术治疗都不可行的情况下,中医中药是我们唯一的治疗手段。该患者未行任何治疗时,1 个月后肺部病灶进展,肺部症状加重,但在化疗联合中药的治疗 2 周期后复查胸部 CT 患者病灶稳定,临床症状及体征有所好转。虽患者因自身原因 4 周期后未再行化疗,随后长期口服中药单一维持治疗,期间规律复查一直到 2024 年 01 月,复查胸 CT 仍未见新发,患者病情稳定,无任何肺部症状,到撰写本报告时,患者已回校继续上学,完全独立生活。

经文献检索,该病例是全国第 2 例原发于肺的 DSRCT 案例,也是全国首例化疗联合中药治疗晚期转移性肺 DSRCT 且随访过程中患者病灶稳定的案例。随访过程中而没有发现对肝肾的损害。因此,我们是否有理由推测,中医药在 DSRCT 患者中可以更好的提高生活质量,缓解患者症状,而中医药一般是安全和易于耐受的。实验证明,中草药和其提取物能以各种方式抑制肿瘤细胞的生长或防止肿瘤的发生和发展。本例使用中使用的山药^[5]活性成分能增强肌体免疫功能,抑制肿瘤细胞增殖,故山药可作为抗肿瘤和放、化疗及术后体弱虚症的治疗药物。熟地黄^[6]中的 TNF- α 具有对肿瘤细胞的杀伤活性,提示熟地黄具有抗肿瘤活性,抑制细胞的增殖。茯苓^[7]中的多糖和三萜类化合物为茯苓发挥抗肿瘤作用的主要活性成分。大枣^[8]多糖通过增强免疫力和直接的细胞毒性均可实现杀伤肿瘤的目的。紫苏叶中的化合物具有抗肿瘤活性,其中紫苏叶^[9]挥发油

中的活性成分与乳腺癌、肺癌、肝癌等多种肿瘤发病率的降低密切相关。甘草^[10]中的主要活性黄酮类化合物具有抗肿瘤抑制细胞增殖并促进细胞凋亡的作用。半夏^[11]的药理作用主要有镇咳祛痰、镇吐止呕、抗炎、抗肿瘤、镇静催眠等。陈皮阻滞多种癌细胞系增殖、诱导凋亡、抗血管生成、抗转移活性、抗炎等。牡蛎^[12]天然活性肽具有显著的诱导凋亡作用。绝大多数中药的抗肿瘤作用已得到证实。然而,由于煎剂成分的可复制性,中药的抗肿瘤机制尚不明确,有待进一步研究。

3 结论

该报道表明,原发于肺 DSRCT 进展较快,诊断目前需依据病理形态、免疫表型及分子生物学。中医药治疗方案在罕见恶性肿瘤中大有可为,可以作为 DSRCT 的辅助手段,减轻其他疗法的副作用,提高患者生存质量。在此,我们希望该病例报道可为临床诊断提供价值,有更多的研究人员参与其后续研究,以进一步阐明其长期治疗价值并评估可能出现的不良反应。

参考文献:

- [1] Granja NM,Begnami MD,Bortolan J,et al. Desmoplastic small round cell tumour:cytological and immunocytochemical features[J]. Cytojournal,2005,2(1):6.
- [2] Liping C,Jun N,Risheng Q,et al. Desmoplastic small round cell tumor:a clinical,pathological,and immunohistochemical study of 18 Chinese cases [J]. Int J Surg Pathol,2008,16(3):257-262.
- [3] 陈鹰娜,方芷若,谢志豪. 中药抗肿瘤有效成分及其作用机制 [J]. 中药材,2023,(09):2370-2376.
- [4] Wang S ,Fu JL ,Hao HF ,et al. Metabolic reprogramming by traditional Chinese medicine and its role in effective cancer therapy[J]. Pharmacol Res ,2021 ,170 :105728.
- [5] 孙浩,李宏峰,宋林等. 山药提取物联合树突细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞对荷 MDA-MB-231 乳腺癌干细胞瘤裸鼠的治疗作用研究 [J]. 现代药物与临床,2020,35(12):2312-2316.
- [6] 朱中博,赵刚,杨硕等. 浅谈生熟地于乳腺癌中医治疗应用区别 [J]. 环球中医药,2019,12(01):84-86.
- [7] 张心玉,林玮,雷舒月,郭朝瑞,陈西敬. 茯苓多糖和三萜类化合物药理作用研究进展 [J]. 山东化工,2023,52(11):82-85+88.

[8] 裘森,熊中奎,吕梦宇.大枣多糖的药理作用研究进展[J].中国现代医生,2018,56(22):161-164.

[9] 王馨平,聂黎行,康帅等.紫苏叶的化学成分,药理活性和质量控制研究进展[J].中国事,2023,37(10):1193-1212.

[10] 肖先,李春燕,刘晓龙等.甘草的主要化学成分及药理作用研究进展[J].新乡医学院学报,2023,40(03):280-285.

[11] 朱晓春,夏振江,沈庆红等.半夏炮制方法及其现

代研究进展[J].上海中医药杂志,2023,57(07):81-87.

[12] 冯丽,赵文静,常惟智.牡蛎的药理作用及临床应用研究进展[J].中医药信息,2011,28(01):114-116.

作者简介:

马虹(1996—),女,彝族,云南丽江人,硕士研究生学历,成都中医药大学,住院医师,研究方向为中西医结合临床肿瘤学。