

· 病例报告 ·

儿童肺NUT中线癌1例报道

张思情, 赵德育*

南京医科大学附属儿童医院呼吸科, 江苏 南京 210008

[关键词] NUT中线癌; 肺脏; 儿童; 病例报道

[中图分类号] R730.261

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)07-1078-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20200730

原发性睾丸核蛋白中线癌(NUT中线癌)是伴有睾丸核蛋白(nuclear protein in testis, NUT)基因重排的一种极其罕见并具有高度侵袭性的恶性上皮细胞肿瘤,该肿瘤可发生于全身多个部位,以头颈部中线结构及纵隔多见,组织起源不明,缺乏特异性临床表现,侵袭性强,恶性程度高,确诊时大多已属晚期,且缺乏有效治疗手段,预后极差。国内曾报道过老年病例^[1],但儿童病例报道至今罕见。现报道1例儿童肺NUT中线癌,并复习其临床及病理学特征,探讨诊断和治疗方法,以期提高对该肿瘤的认识。

1 病例资料

患儿女,10岁4个月,因“间断发热伴咳嗽2周余”于2018年4月19日入院。患儿入院前2周无明显诱因出现间断发热,伴阵发性咳嗽,有痰不易咳出,无喘息、气促、呼吸困难,无盗汗。病初在外院查血常规示白细胞 15.13×10^9 个/L,中性粒细胞百分比80.4%,淋巴细胞百分比11.6%,C反应蛋白(CRP)136.7 mg/L;胸部CT提示左侧肺炎并左侧胸腔积液,左肺下叶肺不张?间断予头孢曲松联合红霉素等对症支持治疗1周余,症状仍反复。入院当天患儿仍有发热,热峰 39°C ,咳嗽较前加剧,门诊拟以“重症肺炎;左侧肺不张”收入院。患儿出生史无特殊,且无遗传代谢性家族病史。入院查体:体温 39°C ,呼吸26次/min,脉搏120次/min,体重24 kg,血压118/86 mmHg,神清,精神反应可,咽充血,颈

软,呼吸稍促,未见吸气三凹征,气管向右偏移,左肺语颤减弱,叩诊浊音,呼吸音明显减弱,右肺语颤正常,叩诊清音,呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音。心音有力,律齐,未闻及病理性杂音。腹平软,肝脾肋下未触及,四肢活动自如,神经系统查体阴性。血常规:白细胞 31.38×10^9 个/L,中性粒细胞百分比81.5%,淋巴细胞百分比9.8%,CRP 69 mg/L;降钙素原(PCT)0.131 ng/mL;血沉31 mm/h;肿瘤4项:神经烯醇化酶79.52 ng/mL,甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原CA19-9未见异常;血生化心肌酶谱、凝血6项基本正常;骨髓穿刺结果未见异常;结核菌素(PPD)试验、结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT)、支原体DNA和抗体、真菌感染诊断(G试验、GM试验)均阴性;胸水常规与病理:淡红黄色,黏蛋白定性实验(+),有核细胞计数 2.626×10^6 个/L,多核细胞百分比80%;胸水涂片见大量异形细胞;左侧胸部B超:肩胛线至腋中线8~9肋间探及前后约47 mm的透声暗区,距体表10 mm,内见实变肺组织;胸部增强CT(图1):左下胸腔见密度增高影,实性部位大小约为 $86 \text{ mm} \times 88 \text{ mm} \times 88 \text{ mm}$,CT值约为29 HU,增强扫描不均匀强化,可见片状低密度影,伴左上肺不张和左侧大量胸腔积液。支气管镜结果:声门开口正常,隆突锐利,左侧上下叶开口软化,有少许分泌物,右侧各叶段开口正常。腹部增强CT示未见转移。

结合患儿入院后发热伴咳嗽,血象示白细胞及CRP明显升高,以中性粒细胞为主,血沉快,提示患儿存在感染,分析主要由于细菌合并支原体感染,予红霉素联合美罗培南抗感染等对症支持治疗3 d后,患儿仍有发热咳嗽,且炎症指标无下降趋势。

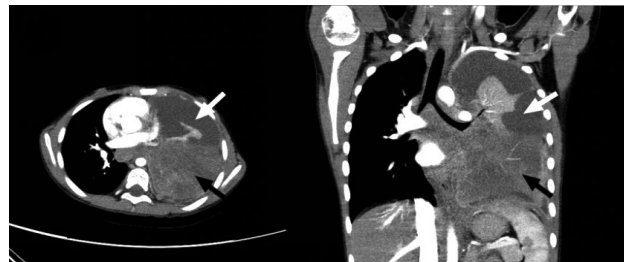
[基金项目] 南京市卫生科技发展专项(ZKX18038)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaodeyu988@126.com

结合患儿胸部CT和胸水病理结果,考虑左侧胸腔占位性病变,排除手术禁忌证后于入院第7天在全麻下行左侧胸腔肿瘤切除术+左下肺叶切除术+胸纤维剥脱术,术中可见左侧胸腔巨大肿瘤,瘤体与胸壁紧密黏连无法分离,左下肺可见大量坏死组织与肿瘤组织。送检组织肉眼观为灰红色肿瘤组织,与周围组织分界不清,质易碎,瘤内血供较丰富;术后病理(图2A、B)示:镜下见肿瘤大部分由相对均匀的圆形、卵圆形或纺锤形肿瘤细胞构成,核染色细腻,部分有核仁,肿瘤细胞排列成巢团样,部分中央见坏死;免疫组化示:NUT(+)(图2C),P40(+)(图2D),INI-1(+),CK(部分+),LCA(部分+),Ki-67(80%+),Vimentin(-),Syn(-),CgA(-),CD56(-),CD99(-),TdT(-),MPO(-),CD20(-),CD3(-),CD34(-),S-100(-)。

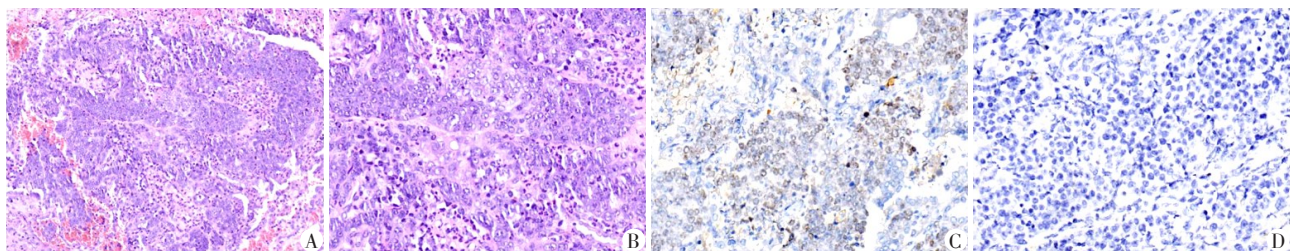
结合患儿临床表现、体格检查、胸部影像学、肿瘤组织病理及免疫组化结果,诊断患儿为肺原发性

NUT中线癌。患儿术后一般情况差,逐渐出现气促,呼吸困难等临床表现,复查胸腹部CT提示左侧胸腔团块状致密影较前减小,但出现双侧胸腔积液、心包积液以及盆腔积液,建议进一步完善全基因检测及再次行病理学检查,必要时予靶向治疗或放疗,患者及家属拒绝,签字出院。出院后1个月电话随访,患儿于出院2周后死亡。



胸部增强CT示左下胸腔见密度增高影,实性部位大小约为86 mm×88 mm×88 mm(黑色箭头),增强扫描不均匀强化,可见片状低密度影,伴左上肺不张(白色箭头)和左侧大量胸腔积液。

图1 患儿胸部增强CT



A、B:肿瘤大部分由相对均匀的圆形、卵圆形或纺锤形肿瘤细胞构成,核染色细腻,部分有核仁,肿瘤细胞排列成巢团样,部分中央见坏死;C:肿瘤细胞对NUT抗体阳性;D:肿瘤细胞对P40抗体阳性(A:HE×100;B:HE×200;C:×200;D:×200)。

图2 肿瘤病理组织学及免疫组化染色

2 讨论

NUT中线癌是伴有睾丸核蛋白基因重排的一种极其罕见并且具有高度侵袭性的恶性上皮细胞肿瘤。临床数据显示NUT中线癌在实体肿瘤的发生率可达0.21%^[2],其可以发生于任何年龄(0~81.7岁),好发于青少年和年轻人(中位年龄16~22岁)^[3-4]。NUT中线癌首次报道位于胸腺,近年来随着基因检测以及免疫组化检验技术的发展,其他部位的NUT中线癌如肺、膀胱、腮腺、胰腺、肾上腺和肾脏也逐渐被报道^[5],由于其发病部位不同,临床表现无特异性,肺部NUT中线癌常见的症状包括咳嗽、咯血、胸痛、发热、乏力、消瘦等;影像学表现为近肺门处肿块影,淋巴结及骨转移常见,脑转移罕见。因此,疾病早期很难与细菌性肺炎、肺结核、肺炎型肺癌^[6]以及肺部其他肿瘤等相鉴别。

NUT中线癌组织学特征主要由单调、中等大

小、圆形和纺锤形肿瘤细胞组成,其细胞质稀少细腻、核质轮廓不规则、核仁可变、有可识别的有丝分裂相,同时可伴有局灶性角化^[7]。NUT中线癌组织学特征虽然具有独特性,但由于其组织学特征与未分化癌或低分化鳞状细胞癌如尤文肉瘤、小细胞癌等具有部分交叉性,因此存在误诊的可能。

NUT蛋白在正常人中仅表达于睾丸和卵巢,其功能未知,细胞遗传学改变是原发性NUT中线癌的发病基础,其中最常见的就是NUT基因与BET家族发生染色体易位从而形成融合基因BRD4-NUT、BRD3-NUT、NUT-variant等,两者融合基因产生的融合蛋白可以结合转录活化的染色体,从而阻止鳞状细胞分化导致组织NUT中线癌的发生^[8],目前没有研究证明这种基因融合与环境、感染、吸烟、遗传等因素相关。NUT蛋白单克隆抗体C52是诊断NUT癌的“黄金标准”,其灵敏度为87%,特异度为100%,阴性预测值为99%,阳性预测值为100%^[9]。

自从C52运用于临床后NUT中线癌确诊率得到很大的提高,但是仍然需要进一步探索实验室检测技术例如基因测序、荧光原位杂交等。

由于该病罕见,目前暂无标准治疗方案。对于NUT中线癌的治疗,传统治疗手段包括放疗、化疗和肿瘤切除,但疗效不佳。随着临床对该疾病的深入研究,临床上已经出现一些新型的治疗药物如去乙酰化酶抑制剂和溴结构域抑制剂。去乙酰化酶抑制剂如伏立诺他可以延缓NUT中线癌患者的疾病恶化,1例诊断为NUT中线癌伴全身转移的17岁女性患者在伏立诺他的治疗下病情进展得到缓解,但患者仍在1年后因肿瘤转移而死亡^[10]。靶向BRD4-NUT癌蛋白的溴结构域抑制剂如OTX015/MK-8628可以减缓NUT中线癌患者疾病进展,4例诊断明确的BRD4-NUT型NUT中线癌患者在接受OTX015/MK-8628治疗后,其中2例临床症状缓解,1例病情出现相对稳定的状态,1例疗效不佳。尽管所有的患者最终都死亡,但该药有希望能够提高NUT中线癌的2年存活率^[11]。

本例患儿为10岁儿童,以发热咳嗽起病,胸部CT提示左侧胸腔占位,胸水病理见大量的异形细胞,行左侧胸腔肿瘤切除术,术后病理提示肿瘤组织由相对均匀的圆形、卵圆形或纺锤形的肿瘤细胞构成,免疫组化NUT抗体阳性,确定患儿肺NUT中线癌诊断。患儿术后肿瘤组织虽变小,但疾病进展迅速,家长放弃治疗,并未行相关融合基因检测。由于该患儿早期症状表现为发热咳嗽,同时相关炎症指标高,误诊为肺部炎症,延误病情诊治,患儿术后病情逐渐加重,预后不佳。综上所述,在临床诊疗中,当患者肺部炎症明显,炎症指标高,疾病进展迅速,但抗菌药物及其他对症支持治疗无效时,除考虑结核、真菌和自身免疫性疾病等,同时也需要考虑罕见的恶性肿瘤如NUT中线癌,早期完善肺部结节活检,以协助诊断和治疗,提高诊断率,避免误诊和漏诊,同时需要进一步探索实验室检测方法,寻求有效的治疗手段,以降低该病的病死率,减低对人类造成的危害。

[参考文献]

- [1] 王龙,王薇,辛毅,等.老年NUT中线癌合并多发转移1例[J].中国肿瘤临床,2016,43(23):1067
- [2] SCHAEFER I M, DAL CIN P, LANDRY L M, et al. CIC-NUTM1 fusion: a case which expands the spectrum of NUT - rearranged epithelioid malignancies [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(9):446-451
- [3] CHAU N G, HURWITZ S, MITCHELL C M, et al. Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck[J]. *Cancer*, 2016, 122(23):3632-3640
- [4] BAUER D E, MITCHELL C M, STRAIT K M, et al. Clinicopathologic features and long - term outcomes of NUT midline carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20):5773-5779
- [5] STELOW E B, BELLIZZI A M, TANEJA K, et al. NUT rearrangement in undifferentiated carcinomas of the upper aerodigestive tract[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(6):828-834
- [6] 俞同福,王德杭,张思全,等.肺炎型肺癌的影像学特征(附18例分析)[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2006, 26(8):693-696
- [7] BELLIZZI A M, BRUZZI C, FRENCH C A, et al. The cytologic features of NUT midline carcinoma [J].*Cancer*, 2009, 117(6):508-515
- [8] GRAYSON A R, WALSH E M, CAMERON M J, et al. MYC, a downstream target of BRD-NUT, is necessary and sufficient for the blockade of differentiation in NUT midline carcinoma[J]. *Oncogene*, 2014, 33(13):1736-1742
- [9] HAACK H, JOHNSON L A, FRY C J, et al. Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(7):984-991
- [10] MAHER O M, CHRISTENSEN A M, YEDURURI S, et al. Histone deacetylase inhibitor for NUT midline carcinoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(4):715-717
- [11] STATHIS A, ZUCCA E, BEKRADDA M, et al. Clinical response of carcinomas harboring the BRD4-NUT oncoprotein to the targeted bromodomain inhibitor OTX015/MK-8628[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(5):492-500

[收稿日期] 2020-01-15