

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

原发性肺NUT中线癌的临床诊断及治疗

贺新月, 石磊, 张子悦, 李佳

引用本文:

贺新月, 石磊, 张子悦, 等. 原发性肺NUT中线癌的临床诊断及治疗[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(11): 1040–1043.

HE Xinyue, SHI Lei, ZHANG Ziyue, et al. Clinical Diagnosis and Treatment of Primary Lung NUT Midline Carcinoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(11): 1040–1043.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0322>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

原发性肺腺癌乳腺转移2例报道及文献复习

Breast Metastasis of Primary Pulmonary Adenocarcinoma: A Report of Two Cases and Literature Review

肿瘤防治研究. 2019, 46(3): 281–284 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1271>

男性乳腺区毛母质瘤1例并文献复习

Pilomatrix Carcinoma in Male Breast: A Case Report and Literature Review

肿瘤防治研究. 2018, 45(7): 512–514 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1639>

肺腺癌组织中黑色素瘤相关抗原-As的表达及其临床意义

Expressions of Melanoma Antigen-As in Lung Adenocarcinoma Tissues and Related Clinical Significance

肿瘤防治研究. 2017, 44(8): 530–534 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1316>

原发性肝细胞癌伴孤立性鼻腔鼻窦转移1例并文献回顾

Primary Hepatocellular Carcinoma with Isolated Sinonasal Metastasis: One Case Report and Literature Review

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 442–444 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1377>

SFRP1基因甲基化及其蛋白在肺腺癌中的表达及临床意义

Expressions of SFRP1 Gene Methylation and SFRP1 Protein in Lung Adenocarcinoma and Related Clinical Significance

肿瘤防治研究. 2017, 44(5): 320–323 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.05.002>



杂志官网



微信公众号

原发性肺NUT中线癌的临床诊断及治疗

贺新月, 石磊, 张子悦, 李佳

Clinical Diagnosis and Treatment of Primary Lung NUT Midline Carcinoma

HE Xinyue, SHI Lei, ZHANG Ziyue, LI Jia

Department of Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding Author: SHI Lei, E-mail: shilei_whu123@163.com

Abstract: The nuclear protein of the testis (NUT) midline carcinoma is a highly aggressive malignant epithelial neoplasm. The tumor is characterized by chromosome rearrangement of the NUT gene on 15q14, which results in the expression of NUT protein outside the testis. Pathologically, the tumor is an undifferentiated carcinoma with focal squamous differentiation. The NUT midline carcinoma can occur in multiple parts of the body, most of which happen in the midline structure of the head and neck and the mediastinum. Pulmonary cases are unusual and rarely recorded. However, the clinical course of primary lung NUT midline carcinoma is abnormally rapid and dangerous, and the diagnostic characteristics are still unclear. Therefore, this paper mainly discusses the clinical diagnosis and treatment of primary lung NUT midline carcinoma.

Key words: Lung; NUT midline carcinoma; Bromodomain-containing protein(BRD4)

摘 要: 睾丸核蛋白中线癌是一种具有高度侵袭性的恶性上皮肿瘤。该肿瘤主要以15q14上的NUT基因发生染色体重排,使NUT蛋白在睾丸外表达为特征。病理上,该肿瘤是一种伴有局灶性鳞状分化的未分化癌。NUT中线癌可发生于全身多个部位,以头颈部中线结构和纵隔多见,肺源性病例罕见且少有记录。但是,肺源性NUT中线癌的临床病程异常迅速、凶险,且诊断特点尚不明确。因此,本文主要探讨了关于原发性肺NUT中线癌的临床诊断和治疗方法。

关键词: 肺; 睾丸核蛋白中线癌; 溴结构域蛋白4

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

睾丸核蛋白(nuclear protein of the testis, NUT)中线癌(NUT midline carcinoma, NMC)是一种罕见的恶性上皮肿瘤,可以发生于全身多个部位,以头颈部中线结构与纵隔多见。NMC极具侵袭性,多数病例发现时均为晚期,并迅速发展至死亡。有研究发现NMC的2年无进展生存期(progression free survival, PFS)约为9%^[1]。最初,NMC被认为好发于儿童,但随着近几年的研究发现,该肿瘤几乎可以发生于所有年龄段,并且男女比例为1:1.5^[2]。但是,关于肺源性NMC的描述是匮乏的,某机构收集41年的病例,只发现

了2例可疑肺源性病例,且均为儿童^[1]。本文主要对PubMed、SCIE、Science Director、Springer、Science Citation Index Expanded上已知的20例肺源性病例进行汇总分析,总结了肺源性NMC高度特征性的症状以及影像学、病理学特点,并对治疗方法进行了讨论,以期提高对该肿瘤的认识。

1 NUT中线癌的发生机制

NMC是以位于15q14上编码NUT蛋白的基因发生染色体重排(又称NUTM1^[3])为特征的一种肿瘤。这种重排常常导致NUT与19q13上的溴结构域蛋白4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)融合,形成t(15; 19)(q14; p13)核型^[4]。但是约有30%的NMC缺乏BRD4重排,因此被称为“NUT变体”,即NUT与BRD3融合^[4],或NUT与非BRD基因(如NSD3基因)融合^[5]。

NMC的体外研究表明,BRD4-NUT可以通过异常的组蛋白乙酰化来驱动肿瘤细胞的增殖,并阻断上皮细胞分化^[2]。BRD4-NUT通过溴结构域

收稿日期: 2019-03-14; 修回日期: 2019-07-05

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院肿瘤内科

通信作者: 石磊(1980-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤的姑息治疗及分子靶向治疗, E-mail: shilei_whu123@163.com

作者简介: 贺新月(1996-), 女, 本科在读, 主要从事恶性肿瘤的临床与基础研究

与染色体结合, 招募p300 (一种组蛋白乙酰转移酶), 使局部组蛋白乙酰化区域扩散^[6-8]。这些所谓的“超级域”将直接或间接 (激活整个调控域, 如: 增强子等) 地触发潜在基因的转录, 强制使关键癌蛋白 (如MYC、p63、MED24等) 表达。

2 肺源性NUT中线癌的诊断特点

2.1 临床特征

纳入的20例肺源性NMC的病例^[1,9-16]中, 患者在诊断时的年龄为12~68岁, 平均年龄33岁, 中位年龄29.5岁, 其中男11例、女9例。17例有详细的临床病史, 其中13例患者有1至数月的咳嗽史; 5例患者有1至数月的咯血或痰中带血史; 6例患者在病程中出现了喘息、胸闷、呼吸困难的症状; 6例患者在病程中出现胸痛、肩痛、腰背痛的症状; 仅3例患者有发热史, 2例患者有消瘦病史。20例患者中, 仅3例患者有长期吸烟史, 8例患者偶尔吸烟或从未吸烟。

统计结果分析显示, 肺源性NMC起病隐匿, 无特异性症状, 全身症状也不典型, 与吸烟史关系不大, 但是其病情发展迅速, 过程凶险。

据报道^[17], 肺癌诊断时的中位年龄为70岁, 但在此次研究中, 20例肺源性NMC患者诊断时的中位年龄29.5岁, 平均年龄33岁。通过对比可知, 肺NMC的发病年龄与普通肺癌发病年龄相比有大幅度提前。而这20例病例中, 最大年龄的肺源性NMC患者为68岁, 证明肺源性NMC不仅在儿童和青少年中发生, 老年人中也偶发现。因此, 在老年肺癌患者中, 也应该考虑肺NMC的可能性。而在年轻恶性肺肿瘤患者, 以及病因不明的老年患者, 尤其是有大量吸烟史并且临床病程显得异常凶险的患者, 肺NUT中线癌应该被列为鉴别诊断之一。

2.2 影像学特征

纳入的20例肺源性NMC病例中, 19例胸部CT影像学检查报告显示, 原发性肺肿块大多位于肺叶中心, 以右肺 (12/19) 和下叶 (8/19) 常见。原发性肺肿瘤大多表现为大而不规则的软组织肿块 (最大肿块为11 cm×10 cm), 密度低 (提示坏死), 与同侧肺门和纵隔淋巴结融合。其中7例患者伴有胸腔积液, 5例患者伴有胸膜增厚或结节, 11例患者伴有阻塞性肺不张或阻塞性肺炎。除1例患者外, 几乎所有患者均有淋巴结累及, 其中, 12例有纵隔淋巴结累及, 3例有单侧锁骨下淋巴结累及, 3例有双侧锁骨上淋巴结累及, 及少数患者有肺内淋巴结、肺门淋巴结及食管周围淋巴结等

累及。另外, 肿瘤的胸外转移常见, 除8例患者明确无胸外转移外, 其余11例有骨转移, 5例肝转移, 2例肾上腺转移, 1例脑转移, 还有少数患者存在乳腺、腹膜后、软组织等转移情况, 其中7例患者存在多发性胸外转移灶。PET-CT评估9例患者显示, 所有肿瘤部位都有较高的氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) 摄取, 甚至有些患者的最大标准摄取值 (standard uptake value, SUV) 高达10^[11], 其中PET-CT评估2例患者显示, 肺肿块中心¹⁸F-FDG显像减少, 提示肿瘤中心出现坏死。

统计结果显示, 原发性肺NMC的CT成像肿块大多位于肺叶中心, 以右肺和下叶常见。原发性肺NMC多表现为大而不规则的软组织肿块 (直径为2.8~11 cm), 密度低 (提示坏死), 与同侧肺门和纵隔淋巴结融合。患者常伴胸腔积液、胸膜增厚和阻塞性肺不张。几乎所有患者均可见淋巴结转移, 而且几乎所有患者的对侧肺都没有受到侵犯。肿瘤的胸外转移常见, 其中, 骨是肺NMC最常见的胸外转移部位。1例患者在CT和PET-CT上显示多处骨转移, 但骨显像结果为阴性。此观察结果与其他已发表的报道一致, 提示骨显像阴性可能无法确切地排除该肿瘤的骨转移^[18]。除骨以外, 肝、乳腺、腹膜后、软组织和肾上腺也是NUT癌转移的重要部位。另外, 有研究还发现1例肺源性NMC脑转移的患者, 但由于该患者总生存时间未确定^[10], 因此不能证明其他患者未发生脑转移是因为没有活到足够长的时间。

2.3 病理学特征

2.3.1 组织学特征 该肿瘤的特征性组织学形态为片状的未分化细胞, 伴突发的局灶性鳞状分化。肿瘤细胞在坏死背景中呈线状或巢状分布, 细胞体积小, 胞核明显, 胞质透明。一些肿瘤细胞有囊泡状核和开放的染色质, 核仁明显, 胞质稀少, 核质比高。在分散的单个细胞中, 裸核常见, 而另一特征性表现是光学显微镜下明显可见中性粒细胞浸润。

2.3.2 免疫组织化学特征 肺源性NUT中线癌的组织学形态极具特点, 但在实际病例中, 组织学表现仍容易与其他高度恶性肿瘤混淆。除了相对非特异性的诊断如低分化癌或非小细胞肺癌外, 其他初诊内容包括淋巴瘤、生殖细胞瘤、尤文肉瘤、原始神经外胚层肿瘤和腺鳞癌等, 因此, 使用免疫组织化学和分子分析技术对取样标本进行特异性检测至关重要。一种特殊的IHC染色的NUT

单克隆抗体（C52B1）已被证明对诊断NMC具有100%特异性和87%敏感度^[2]。因此，阳性的NUT免疫组织化学染色可以作为NMC的诊断依据。

20例肺源性NMC病例中，17例患者IHC检测结果表现为p63阳性，这为NMC是鳞状细胞癌亚型的假设（有的学者认为它是鳞状细胞癌的一种亚型^[5]）提供了合理的证据。另外，4例患者表现为TTF-1阳性。从诊断的角度来看，TTF-1伴有局灶或多灶性p63共表达在肺肿瘤中并不少见，这有利于腺癌的诊断^[19]。然而，广泛的p63与局灶性TTF-1在同一肿瘤细胞群中的表达在肺癌中是极不寻常的，因此，应该考虑NMC的可能性^[1]。此外，还有14例患者有细胞角蛋白的表达，这与前纵隔NMC的报道恰恰相反^[1]。但是，目前尚不清楚细胞角蛋白表达在肺源性NMC中的意义。此外，除3例未行NUT单抗（C52B1）染色的患者外，其余患者均表现为NUT蛋白弥漫性阳性，为诊断NMC提供了可靠的依据。

2.3.3 分子分析技术特征 NUT蛋白通常只在睾丸中表达，所以检测到在睾丸外表达的NUT蛋白即可诊断为NMC^[20-21]。因此，通过分子分析技术（如反转录聚合酶链式反应、FISH或细胞遗传学分析）对NUT重排进行检测，也可以作为NMC的诊断依据^[2]。

20例肺源性NMC病例中，14例患者进行了FISH分析检测，其中10例患者检测分析结果为BRD4-NUT融合，其余3例分别为NUT变异体、BRD3-NUT融合和NSD3-NUT融合。另外，还有3例患者分别进行了细胞遗传学、RT-PCR和第二代测序（next-generation sequencing, NGS）检测，结果分别为t（15；19）（q13；p13）和BRD4-NUT融合。进一步证实了NUT中线癌的染色体易位特点。

3 肺源性NUT中线癌的治疗

20例肺源性NMC病例中，9例患者选择单纯化疗，均在确诊后5月内死于疾病进展；3例患者选择手术治疗（包括或不包括术前、后辅助放疗），均在确诊后6月内死于疾病进展；而3例选择了化疗+放疗的患者中，2例患者确诊后总生存期（overall survival, OS）分别达到了17和18月。说明同期放化疗或许对延长患者的总生存期有至关重要的作用。有报道称头颈部<6 cm的NMC进行手术治疗能明显改善患者预后^[2]，而在肺NMC中，手术治疗对预后的影响尚不明确。20例肺

NMC患者确诊后的平均生存期为5.1月，明显少于其他研究中NMC（包括所有部位的肿瘤）患者的生存时间6.7月^[22]。

此外，有研究发现，关于BRD4-NUT蛋白的靶向药物对治疗有一定的疗效^[23]。

4 结语

由于肺源性NUT中线癌患病率低，且自1991年第一例NUT中线癌被报道后，直至2015年新的WHO分类才将其纳入胸部实体肿瘤，因此临床医生对肺NMC认识不足，而肺NMC病程进展迅速，早期特征不明，易与其他肺源性肿瘤混淆，所以，肺源性NUT中线癌罕见报道。

但是，通过对本研究纳入的20例患者分析发现，虽然肺NMC极其罕见，但具有诊断特征。典型的患者多见于儿童或青少年，既往无明显特殊病史，单侧病变累及肺、胸膜和纵隔淋巴结，活检时见片状肿瘤细胞和突发的鳞状分化灶，IHC显示角蛋白和p63表达，进一步检查可得到IHC染色NUT蛋白弥漫性阳性和FISH检测BRD（或NSD）-NUT融合的结果，即可诊断肺源性NUT中线癌。目前，肺源性NMC缺乏有效的治疗手段，手术、放疗、化疗效果均不理想。同期放化疗对延长患者的总生存期或许有一定帮助，而NUT中线癌靶向药物正在临床试验过程中，希望新的药物能给NUT中线癌的治疗带来福音。

参考文献：

- [1] Sholl LM, Nishino M, Pokharel S, *et al.* Primary Pulmonary NUT Midline Carcinoma: Clinical, Radiographic, and Pathologic Characterizations[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(6): 951-959.
- [2] Chau NG, Hurwitz S, Mitchell CM, *et al.* Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck[J]. *Cancer*, 2016, 122(23): 3632-3640.
- [3] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243-1260.
- [4] French C. NUT midline carcinoma[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(3): 149-150.
- [5] French CA, Rahman S, Walsh EM, *et al.* NSD3-NUT fusion oncoprotein in NUT midline carcinoma: implications for a novel oncogenic mechanism[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(8): 928-941.
- [6] Alekseyenko AA, Walsh EM, Zee BM, *et al.* Ectopic protein interactions within BRD4-chromatin complexes drive oncogenic megadomain formation in NUT midline carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(21): E4184-E4192.

- [7] Grayson AR, Walsh EM, Cameron MJ, *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.
- [8] Alekseyenko AA, Walsh EM, Wang X, *et al.* The oncogenic BRD4-NUT chromatin regulator drives aberrant transcription within large topological domains[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(14): 1507-1523.
- [9] Ueki H, Maeda N, Sekimizu M, *et al.* A case of NUT midline carcinoma with complete response to gemcitabine following cisplatin and docetaxel[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(8): e476-e480.
- [10] Suzuki S, Kurabe N, Ohnishi I, *et al.* NSD3-NUT-expressing midline carcinoma of the lung: first characterization of primary cancer tissue[J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(5): 404-408.
- [11] Policarpio-Nicolas ML, de Leon EM, Jagirdar J. Cytologic findings of NUT midline carcinoma in the hilum of the lung[J]. *Diagn Cytopathol*, 2015, 43(9): 739-742.
- [12] Lemelle L, Pierron G, Fréneaux P, *et al.* NUT carcinoma in children and adults: A multicenter retrospective study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12).
- [13] Cao J, Chen D, Yang F, *et al.* NUT midline carcinoma as a primary lung tumor: a case report[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(12): E1045-E1049.
- [14] Reddy R, Woods TR, Allan RW, *et al.* NUT (Nuclear Protein in Testis) Carcinoma: A Report of Two Cases With Different Histopathologic Features[J]. *Int J Surg Pathol*, 2019, 27(2): 225-229.
- [15] Mao N, Liao Z, Wu J, *et al.* Diagnosis of NUT carcinoma of lung origin by next-generation sequencing: case report and review of the literature[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(2): 150-156.
- [16] Lee T, Choi S, Han J, *et al.* Abrupt Dyskeratotic and Squamoid Cells in Poorly Differentiated Carcinoma: Case Study of Two Thoracic NUT Midline Carcinomas with Cytohistologic Correlation[J]. *J Pathol Transl Med*, 2018, 52(5): 349-353.
- [17] PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Lung Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version[J]. 2019.
- [18] Bair RJ, Chick JF, Chauhan NR, *et al.* Demystifying NUT midline carcinoma: radiologic and pathologic correlations of an aggressive malignancy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(4): W391-W399.
- [19] 余何, 李镭, 刘丹, 等. TTF-1、NapsinA、P63和CK5/6在肺癌组织的表达与分型诊断的价值[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(3): 336-341. [Yu H, Li L, Liu D, *et al.* Expression of TTF-1, NapsinA, P63, CK5/6 in Lung Cancer and Its Diagnostic Values for Histological Classification[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2017, 48(3): 336-341.]
- [20] Hellquist H, French CA, Bishop JA, *et al.* NUT midline carcinoma of the larynx: an international series and review of the literature[J]. *Histopathology*, 2017, 70(6): 861-868.
- [21] Wasserman JK, Purgina B, Sekhon H, *et al.* The Gross Appearance of a NUT Midline Carcinoma[J]. *Int J Surg Pathol*, 2016, 24(1): 85-88.
- [22] Bauer DE, Mitchell CM, Strait KM, *et al.* Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5773-5779.
- [23] 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.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 杨卉]

作者贡献:

贺新月: 查阅文献及文章撰写

石 磊: 文章的审核、校正

张子悦、李佳: 查阅文献、修改文章