

肺腺癌伴KIF5B-RET突变牙龈转移1例报道及文献综述

张云波^{1*}, 吕 静², 李沐阳¹, 郑丽萍³, 张建光^{1#}

¹淄博万杰肿瘤医院肿瘤科, 山东 淄博

²淄博万杰肿瘤医院病理科, 山东 淄博

³淄博万杰肿瘤医院病案室, 山东 淄博

收稿日期: 2025年1月11日; 录用日期: 2025年2月4日; 发布日期: 2025年2月14日

摘 要

肺癌为常见肿瘤之一, 晚期患者出现多发转移, 但牙龈转移相对罕见, 晚期以全身治疗为主, 根据分子检测驱动基因选择靶向药物治疗。本文报道一例肺腺癌伴KIF5B-RET突变牙龈转移病例。

关键词

肺癌, 牙龈, 基因突变

One Case of Gingival Metastasis with Lung Adenocarcinoma and KIF5B-RET Mutation Report and Literature Review

Yunbo Zhang^{1*}, Jing Lyu², Muyang Li¹, Liping Zheng³, Jianguang Zhang^{1#}

¹Department of Oncology, Zibo Wanjie Cancer Hospital, Zibo Shandong

²Pathology Department, Zibo Wanjie Cancer Hospital, Zibo Shandong

³Medical Record Department, Zibo Wanjie Cancer Hospital, Zibo Shandong

Received: Jan. 11th, 2025; accepted: Feb. 4th, 2025; published: Feb. 14th, 2025

Abstract

Lung cancer is one of the common tumors, with multiple metastases in late-stage patients, but

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张云波, 吕静, 李沐阳, 郑丽萍, 张建光. 肺腺癌伴 KIF5B-RET 突变牙龈转移 1 例报道及文献综述[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 164-169. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41025

gingival metastases are relatively rare. In the late stage, systemic treatment is mainly used, and targeted drug therapy is selected based on molecular detection of driving genes. This article reports a case of gingival metastasis of lung adenocarcinoma with KIF5B RET mutation.

Keywords

Lung Cancer, Gingiva, Gene Mutation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

肺癌为常见恶性肿瘤,在我国居恶性肿瘤发病首位,2022 年肺癌新发病例约 106.06 万,约占全部恶性肿瘤的 22.0%。肺癌居恶性肿瘤死亡首位,2022 年我国因肺癌死亡病例约 73.33 万,占全部恶性肿瘤死亡的 28.5% [1]。肺癌常见转移部位包括肝脏、脑、骨骼和肾上腺,牙龈转移并不常见。随着免疫治疗和靶向治疗的进展,晚期肺癌生存率大幅提高。因此,生物标志物检测对于指导非小细胞肺癌患者的治疗选择和确保最佳结果至关重要。

2. 病案摘要

患者女,64 岁,患者 2024 年 6 月 14 日出现头晕,走路不稳,牙龈肿物。行颅脑 MRI 检查:多发性亚急性期腔隙性脑梗塞;脑动脉硬化并双侧大脑后动脉相对性狭窄。2024 年 6 月 17 日胸部 CT:右肺门、右肺下叶占位性病变,考虑肺癌;右肺下叶部分肺不张;考虑纵隔淋巴结转移;双侧胸腔积液心包少量积液。2024 年 7 月 19 日行肺穿刺活检,病理:符合低分化腺癌。免疫组化: P40 (-), P63 (-), CK5/6 (-), CK7 (-), Napsin-A (-), TTF-1 (+), Vimentin (+), CD34 (-), CK (+), Ki-67 阳性率 70%。PD-L1 (22C3): 小灶肿瘤细胞阳性,阳性率 1%, TPS = 1% (图 1)。基因检测: KIF5B-RET 丰度 0.46%。

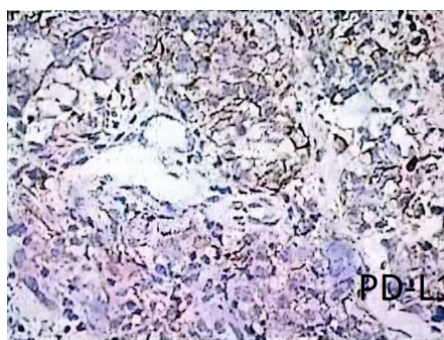


Figure 1. PD-L1 detection image

图 1. PD-L1 检测图片

2024 年 8 月 1 日发现牙龈肿物不断增大,出现胸闷、气短(图 2)。胸腔积液穿刺抽液,查找到肿瘤细胞(图 3)。牙龈病灶给予穿刺活检,病理:转移低分化非小细胞癌 CK7 (+), TTF-1 (+), CK (+), Vim (+), CD68 (灶+), P53 (-), S-100 (-), Ki-67 (50%+) (图 4)。血清免疫检验报告:癌胚抗原 4.56 ng/ml, 细胞角蛋白 19 片段 16.53 ng/ml。



Figure 2. Patient's gingival metastasis lesion
图 2. 患者牙龈转移病灶

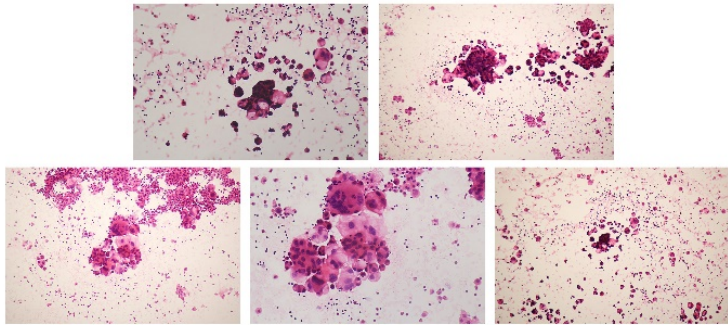


Figure 3. Pathological examination of pleural effusion
图 3. 胸腔积液病理检测

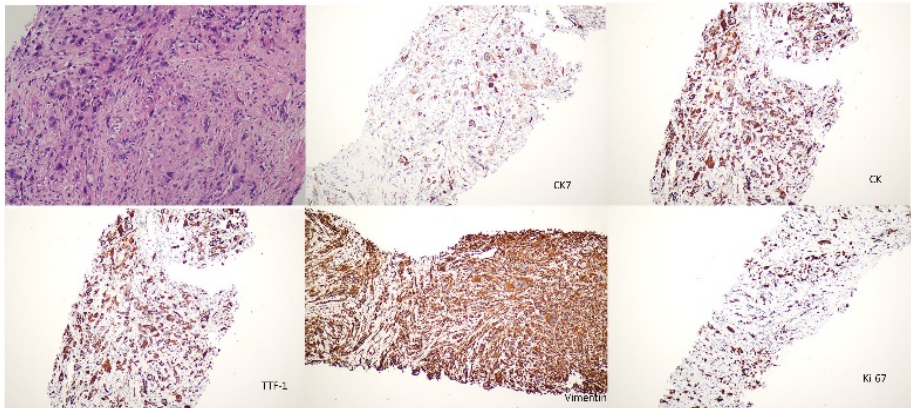


Figure 4. Pathological image of gingival biopsy in patients
图 4. 患者牙龈穿刺活检病理图片

2024 年 8 月 21 日行 PET-CT 检查：右肺下叶近肺门可见一不规则软组织肿块，相邻支气管受压截断，最大 SUV6.1；右侧上牙槽可见一最大截面约 3.9 × 2.8 cm 的不规则软组织肿块，相邻上颌骨局部骨质破坏，最大 SUV6.1。肝脏、胰腺、双侧肾上腺不规则软组织肿块。左侧咽旁间隙、双侧颈部及锁骨区、纵隔、双侧肺门、腹腔、腹膜后、右侧膈脚、盆腔均可见多发淋巴结影，部分肿大融合，最大 SUV5.4。左上肢肌肉内、心肌、右侧局部膈肌、双侧胸、背、腹、盆、臀部及双下肢近段肌肉内均可见异常 FDG 摄取增高灶，最大 SUV6.1，左半结肠局部肠壁明显增厚，FDG 摄取增高，最大 SUV4.5。右侧顶骨、脊

柱多个椎骨、左侧肩胛骨、双侧多处肋骨、双侧髌骨、左侧股骨头异常 FDG 摄取增高, 最大 SUV4.7 (L3)。诊断: 1. 首先考虑右肺中心型肺癌伴阻塞性肺炎、肺不张并右肺、肝脏、胰腺、双侧肾上腺、右侧上牙槽、左侧咽旁间隙、双侧颈部及锁骨区、纵隔、双侧肺门、腹腔、腹膜后、右侧膈脚、盆腔淋巴结、左上肢肌肉内、心肌、右膈肌、双侧胸、背、腹、盆、臀部及双下肢近段肌肉及全身多发骨骼转移; 2. 右侧胸膜增厚并异常高代谢, 胸膜转移并恶性胸水可能性大; 心包积液; 3. 左半结肠局部肠壁增厚并异常高代谢, 转移不排除(图 5)。诊断为右肺腺癌 IVB 期(T4N3M1c) KIF5B-RET 突变。2024 年 8 月 23 日开始口服塞普替尼 160 mg, 每日 2 次, 靶向治疗过程中。2024 年 10 月 15 日复查口腔 CT: 右侧上牙槽骨质破坏并见软组织密度影。靶向治疗 7 周后疗效评价为部分缓解。

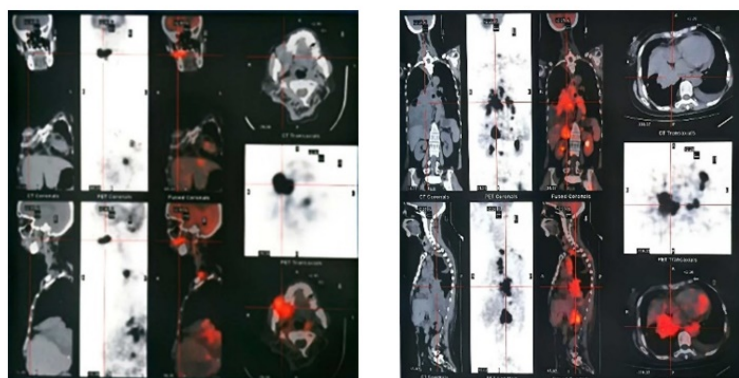


Figure 5. Whole body PET-CT examination image
图 5. 全身 PET-CT 检查图像

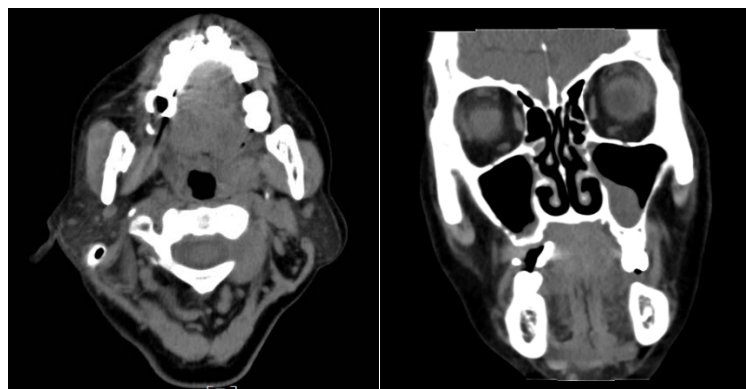


Figure 6. CT image of 7-week follow-up after targeted therapy
图 6. 靶向治疗后 7 周复查 CT 图像

3. 讨论

口腔转移肿瘤较为少见, 多发生在进展期恶性肿瘤, 大约占口腔肿瘤的 1%~8% [2]。在口腔转移中最常见为下颌骨转移(45.5%), 其次是牙龈转移(19.9%) [3]。除儿童肿瘤, 发病年龄集中在 50~70 岁[4]。通常在原发肿瘤随访过程中发现, 偶尔为首发症状出现。口腔转移非常少见, 导致诊断面临挑战。在诊断过程中需要考虑鉴别炎症、反应性增生及原发肿瘤[5]。

肿瘤细胞从原发灶通过血管或淋巴管侵袭/扩散到转移部位。循环肿瘤细胞在器官和血管周围渗出液中存活或定植。肿瘤生长依赖于血管生成, 肿瘤血管系统的发育依赖于各种促血管生成和抗血管生成、

炎症和凝血因子。缺氧是肿瘤血管生成初始阶段的关键刺激因素。缺氧导致促血管生成信号的转录因子上调[5]。慢性炎症与肿瘤发生的各个步骤有关,包括细胞转化、促进、存活、增殖、侵袭、血管生成和转移。目前尚无直接证据证明慢性口腔炎症与口腔转移癌存在关系,但仍有学者认为,慢性口腔炎症如慢性牙龈炎会吸引癌细胞迁移并黏附于牙龈软组织,影响其侵入、增殖,形成新的肿瘤位置[6]。该患者出现全身多发转移,牙龈肿物为首发症状,不是肺癌的主要转移部位,可能为二次转移导致。

既往研究肺癌口腔转移 122 例患者中,牙龈为 41.8%、舌头 17.2%、扁桃体 17.2%、腮腺 11.5%、颌下腺 4.1%、腭 2.5%、嘴唇 1.6%、磨牙后三角区 0.8%、口腔黏膜 0.8%。出现口腔转移预后较差,大多死于转移[7]。除肺癌外,肝癌、结直肠癌、胃癌、肾癌、食管癌、绒癌及乳腺癌均有牙龈转移病例报道[8]-[12]。

RET 融合突变在非小细胞肺癌中大约为 1%~2%, KIF5B 融合最为常见,约占 72%,其次为 CCDC6 和 NCOA4 [13]。随着分子检测技术的进步,发现了越来越多的罕见融合突变,目前已检测出超过 50 种不同的 RET 融合突变,通常与 EGFR、BRAF、METex14 跳跃和 ALK/ROS1 重排等互斥。RET 融合突变非小细胞肺癌采取多激酶抑制剂卡博替尼有效率为 28%,RET 酪氨酸激酶抑制剂治疗有较高的肿瘤缓解率(76%),明显提高患者无进展生存率[14] [15]。该患者应用塞普替尼后出现牙龈病灶缩小。RET 融合突变在非小细胞肺癌认为是免疫“冷”肿瘤,PD-L1 处于低表达状态。免疫治疗疗效较差,即便在 PD-L1 高表达的患者中免疫治疗疗效也不理想[16]。塞普替尼对比铂类为基础的化疗或联合帕博利珠单抗治疗 RET+非小细胞肺癌三期临床研究,中位 PFS 为 28.4 月 vs 11.2 月($P < 0.001$),客观缓解率为 84% vs 65% [17]。在 ARROW 研究中,普拉替尼对初治患者和之前采用铂类为基础的化疗患者 ORR 分别为 72%和 59%。中位反应持续时间分别为未达到和 22.3 个月[18]。

该患者多发转移,体能状态差,检测 RET+后采用塞普替尼靶向治疗。RET+突变丰度较低,突变丰度是否与 PFS 相关目前尚不清楚。PD-L1 检测 TPS 为 1%,考虑存在驱动基因暂不考虑免疫治疗。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

淄博市医药卫生科研项目(20230903085); 山东省医药卫生科技项目(202409030400)。

参考文献

- [1] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] Hirshberg, A., Shnaiderman-Shapiro, A., Kaplan, I. and Berger, R. (2008) Metastatic Tumours to the Oral Cavity—Pathogenesis and Analysis of 673 Cases. *Oral Oncology*, **44**, 743-752. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.09.012>
- [3] Lopes, A.M., Freitas, F., Vilares, M. and Caramês, J. (2023) Metastasis of Malignant Tumors to the Oral Cavity: Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, **124**, Article ID: 101330. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.11.006>
- [4] Capodiferro, S., d'Amati, A., Barile, G., Dell'Olio, F., Limongelli, L., Tempesta, A., et al. (2023) Metastatic Lung Cancer to the Head and Neck: A Clinico-Pathological Study on 21 Cases with Narrative Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 1429. <https://doi.org/10.3390/jcm12041429>
- [5] Manjunatha, B. and Kumar, G. (2013) Metastatic Tumors to the Jaws and Oral Cavity. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **17**, 71-75. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.110737>
- [6] Allon, I., Pessing, A., Kaplan, I., Allon, D.M. and Hirshberg, A. (2014) Metastatic Tumors to the Gingiva and the Presence of Teeth as a Contributing Factor: A Literature Analysis. *Journal of Periodontology*, **85**, 132-139. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130118>
- [7] Gupta, S., Jawanda, M., Kedia, N., Deb, A., Ganganna, A., Saurabh, K., et al. (2022) Lung Cancer Metastasis to Oral

- Soft Tissues; Systematic Review of 122 Cases. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, **14**, e854-e874. <https://doi.org/10.4317/jced.59773>
- [8] 雷艳文, 丁广成, 张剑, 等. 肝细胞癌牙龈转移 1 例及分析[J]. 实用老年医学, 2023, 37(2): 209-210.
- [9] 刘雪萍, 木乃, 李晓春, 等. 肝癌伴上下牙龈多发转移 1 例[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(1): 78-80.
- [10] 陈秋池, 丁然然, 雷萍, 等. 结肠腺癌转移至牙龈 1 例报道及文献复习[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(4): 370-372.
- [11] 苏培培, 刘飞, 孙萍. 胃食管结合部腺癌牙龈转移 1 例报道[J]. 河南医学研究, 2021, 30(1): 186-188.
- [12] 余杨杨, 林义佳, 刘志勇, 等. 直肠腺癌转移至牙龈 1 例报告及文献复习[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2020, 18(4): 381-384.
- [13] Aldea, M., Marinello, A., Duruisseaux, M., Zrafi, W., Conci, N., Massa, G., *et al.* (2023) RET-MAP: An International Multicenter Study on Clinicobiologic Features and Treatment Response in Patients with Lung Cancer Harboring a RET Fusion. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, 576-586. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.12.018>
- [14] Drilon, A., Rekhtman, N., Arcila, M., Wang, L., Ni, A., Albano, M., *et al.* (2016) Cabozantinib in Patients with Advanced RET-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Single-Centre, Phase 2, Single-Arm Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 1653-1660. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30562-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30562-9)
- [15] Sun, L., Marmarelis, M. and Aggarwal, C. (2023) Re-Evaluating Real-World Evidence in RET Fusion-Positive NSCLC: Are Randomized Clinical Trials Needed? *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, 549-551. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.02.001>
- [16] Offin, M., Guo, R., Wu, S.L., Sabari, J., Land, J.D., Ni, A., *et al.* (2019) Immunophenotype and Response to Immunotherapy of *ret*-Rearranged Lung Cancers. *JCO Precision Oncology*, **3**, 1-8. <https://doi.org/10.1200/po.18.00386>
- [17] Zhou, C., Solomon, B., Loong, H.H., Park, K., Pérol, M., Arriola, E., *et al.* (2023) First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in *ret* Fusion-Positive NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **389**, 1839-1850. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309457>
- [18] Griesinger, F., Curigliano, G., Thomas, M., Subbiah, V., Baik, C.S., Tan, D.S.W., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Pralsetinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Including as First-Line Therapy: Update from the ARROW Trial. *Annals of Oncology*, **33**, 1168-1178. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.002>