

论著·临床研究

信迪利单抗联合安罗替尼治疗 PD-L1 阳性
肺肉瘤样癌 1 例并文献复习郭迎雪¹, 张婷婷¹, 陈旭², 王莹莹¹, 李方华¹, 王远^{1△}

(1. 胜利油田中心医院, 山东 东营 257034; 2. 东营市垦利区人民医院, 山东 东营 257500)

[摘要] 该文报道 1 例 78 岁男性晚期肺肉瘤样癌患者, PD-L1 阳性表达, 该患者通过联合使用信迪利单抗和安罗替尼进行治疗, 疗效达到部分缓解(PR), 无进展生存期(PFS)达到 30 个月。治疗过程中出现了 2 级高血压和其他短暂的心脏问题, 但整体生活质量良好。

[关键词] 肺肉瘤样癌; 信迪利单抗; 安罗替尼; 免疫治疗; 案例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.016 **中图法分类号:**R473.74

文章编号:1009-5519(2024)20-3502-05

文献标识码:A

**A case of PD-L1-positive pulmonary sarcomatoid carcinoma treated with sindilizumab
in combination with anilotinib and literature review**

GUO Yingxue¹, ZHANG Tingting¹, CHEN Xu², WANG Yingying¹, LI Fanghua¹, WANG Yuan^{1△}(1. Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying, Shandong 257034, China; 2. Kenli District
People's Hospital of Dongying, Shandong 257500, China)

[Abstract] This article reports on a 78-year-old male patient with advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma with positive PD-L1 expression, who achieved partial remission (PR) and progression-free survival (PFS) of 30 months with sindilizumab and amilorotinib. Grade 2 hypertension and other transient cardiac problems occurred during treatment, but overall quality of life was good.

[Key words] Pulmonary sarcomatoid cancer; Sintilimab; Anlotinib; Immunotherapy; Case report

肉瘤样癌属可发生在身体的任何部位, 肺原发性肉瘤样癌(PSC)较为罕见, 与非肺 PSC 对照相比, 肺 PSC 患者更易发生转移, 总体生存情况也更差。放、化疗应用于肺 PSC 的疗效尚有争议, 多数研究认为, 其对放、化疗不敏感。近年来, 有研究结果显示, 肺 PSC 具有血管侵袭现象, 且细胞程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 高表达者占比高, 这为肺 PSC 患者的靶向治疗和免疫治疗提供了理论依据。2020 年 10 月本院收治 1 例肺 PSC 晚期患者, 采用安罗替尼联合信迪利单抗治疗, 取得了良好疗效, 现报道如下。

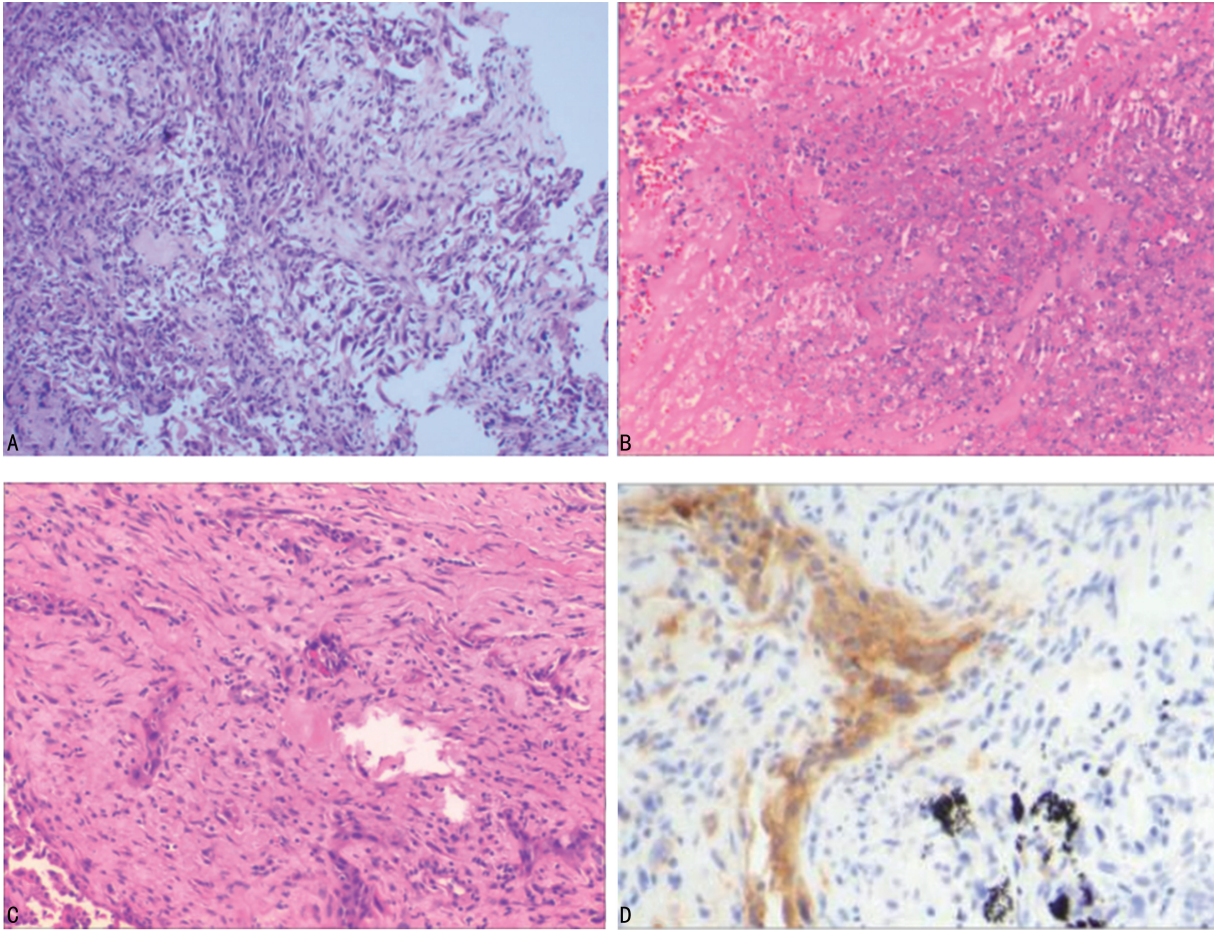
1 临床资料

患者, 男, 78 岁, 2020 年 10 月 26 日因“发现右肺上叶空洞半年”就诊于本院。既往有吸烟史 40 余年, 每天约 24 支。入院查体无明显阳性体征。肿瘤标志物: 细胞角蛋白 19 片段 CYFRA21-1 7.08 ng/mL (参

考范围 0~3.3 ng/mL), 其余均在正常范围。CT: 纵隔及右肺门见增大淋巴结, 直径约 2.6 cm, 增强扫描轻度不均匀强化。右肺上叶尖段见空洞影, 长径约 6.2 cm, 腔内见液气平面, 增强扫描边缘轻度强化。考虑右肺恶性肿瘤并纵隔、肺门淋巴结转移。诊断: 右肺上叶恶性肿瘤伴纵隔淋巴结转移(T3N2M0)。排除禁忌证, 患者于 2020 年 11 月 2 日行“右肺上叶切除+淋巴结清扫术”。术后病理: (右肺上叶) 低分化恶性肿瘤伴囊性变, 结合形态及免疫组织化学(免疫组化)符合 PSC, 肿瘤大小 7.5 cm×4.5 cm×3.8 cm; 中央伴坏死及囊性变, 间质见炎症细胞浸润; 未见脉管内癌栓及神经侵犯; 淋巴结查见转移性癌 4/11(肺门淋巴结), 免疫组化: CK5/6(+), CK7(+), Ki-67(+), 15%~20%, NapsinA(-), P40(弱+), TTF-1(-), CK 广谱(+), Vimentin(+), ALK(-),

CAM5. 2(+)，Desmin(－)，S-100(神经+)，SMA(－)。术后 1 个月半出现右侧胸痛，并咳嗽、喘憋，2020 年 12 月 23 日复查胸部 CT:右肺上叶术后改变，右侧肋骨多发骨质破坏，纵隔及右肺门增大淋巴结，均考虑转移。双肺多发结节，均考虑转移。临床诊断:肺原发性PSCⅣ期、纵隔肺门淋巴结转移、双肺转移、肋骨转移。复查肿瘤标志物:SCCAg 1. 6 ng/mL(参考范围 0~1. 5 ng/mL);ProGRP 34. 32 pg/mL(参考 0~63 ng/mL);CA125 52. 29 U/mL(参考范围 0~35 U/mL);NSE 25. 90 ng/mL(参考范围 0~16. 3 ng/mL);CYFRA21-1 15. 34 ng/mL(参考范围 0~3. 3 ng/mL)。完善相关基因检测，MET exon14 del 突变，PD-L1 肿瘤细胞阳性评分(TPS)10%，CPS 15。考虑患者年龄大，化疗耐受差，2020 年 12 月 26 日开始口服盐酸安罗替尼抗肿瘤治疗(12 mg/d，第 1~14 天，21 d 为 1 个周期)+信迪利单抗(每次 200 mg，21 d 为 1 个周期)。1 个周期后患者咳嗽、喘憋基本消失，疼痛改善，肿瘤标志物 CYFRA21-1

10. 75 ng/mL，余均在正常范围。2 个周期后复查胸部 CT，疗效评价病情稳定(SD)，肿瘤标志物恢复正常，4 周期后疗效评价病情部分缓解(PR)，8 周期后持续 PR，12 周期后胸膜转移灶、纵隔转移灶、左肺下叶转移灶基本消失，左肺上叶、右肺下叶转移灶变实、变小。此后每 2~3 个月左右行 CT 复查，疗效评价维持 PR，目前无进展生存期(PFS)达 30 个月。治疗中出现 2 级高血压，药物治疗后改善，并出现一过性窦性心动过缓、室性期前收缩、房性期前收缩，未用药物治疗自行缓解，未出现免疫性肺炎、心肌炎、肠炎、肝炎，甲状腺功能正常，无出血、血栓栓塞性疾病等，患者整体生活质量良好。病理结果显示，低倍镜下肿瘤边界清晰，呈浸润性，中央伴坏死、囊变，间质伴少量淋巴细胞浸润，局部伴鳞状细胞癌成分;高倍镜下肿瘤细胞呈梭形，形态不规则，可见肿瘤性巨细胞，细胞质嗜酸性，呈空泡状，细胞核大而不规则，核仁明显，局部可见中性粒细胞伸入现象，并可见 PD-L1 表达情况。



注: A. 低倍镜下肿瘤大体形态, 可见肿瘤边界清晰, 呈浸润性(HE, 4×); B. 肿瘤中央伴死囊变(HE, 4×); C. 肿瘤细胞呈梭形, 形态不规则, 可见肿瘤性巨细胞, 可见中性粒细胞深入现象(HE, 10×); D. PD-L1 表达情况(HE, 10×)。

图 1 患者病理结果

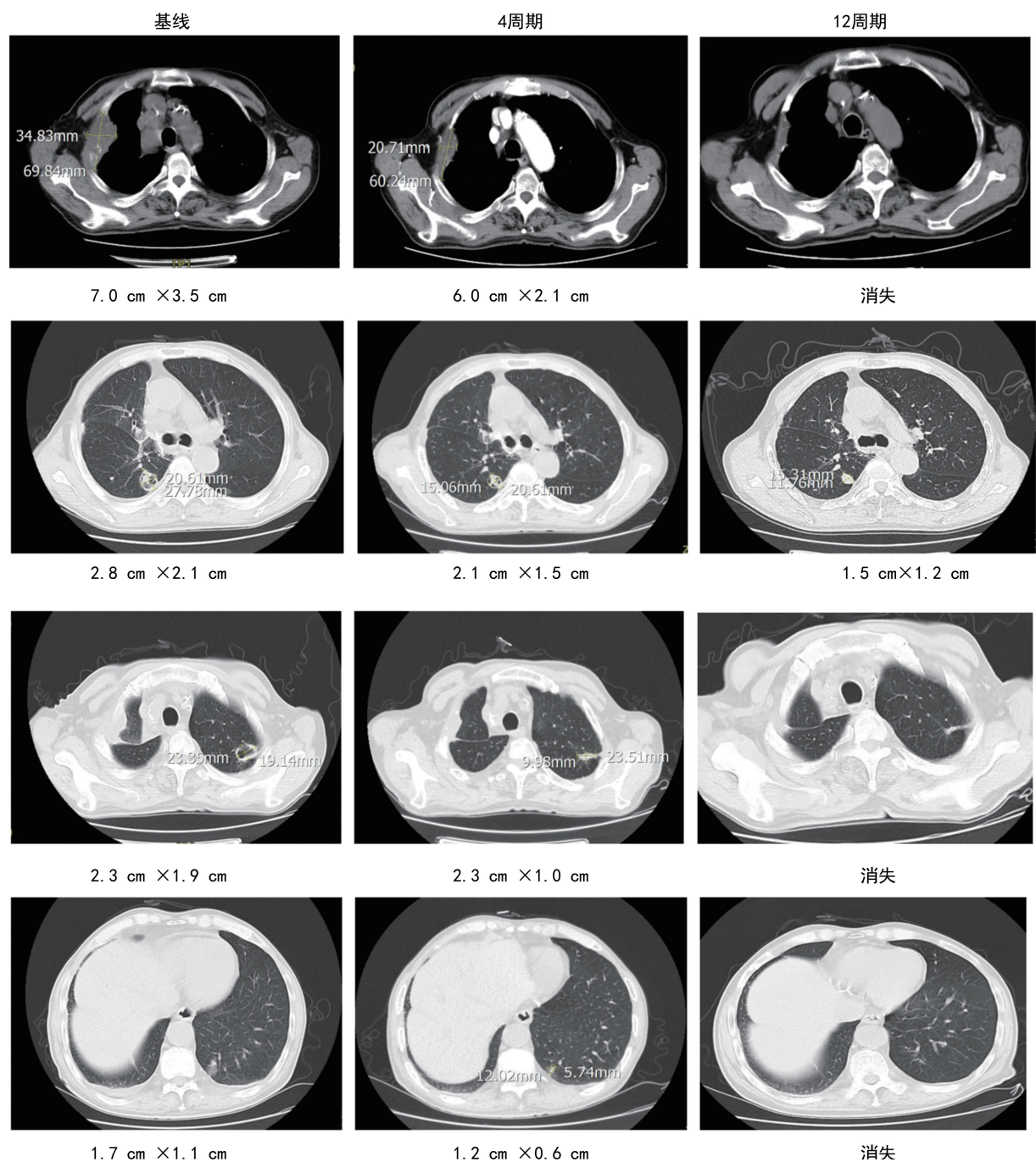


图 2 患者治疗前后 CT 图像比较

2 讨 论

PSC 是一种低分化癌,具有恶性上皮细胞和间充质细胞的组织学特征,根据 2015 年 WHO 最新分类,肺 PSC 被定义为包含肉瘤或肉瘤样成分的非小细胞肺癌(NSCLC)。肺原发性 PSC 较为罕见,据文献报道,肺 PSC 占原发性肺癌的 0.4%左右,占 NSCLC 的 0.5%^[1]。其中老年男性(平均年龄 70 岁)及重度吸烟患者为高发人群,48%的患者发现时已属Ⅳ期,中位总生存期(OS)为 5.4 个月,提示肺 PSC 更易发生转移,与其他 NSCLC 组织学亚型相比总体生存情况也更差^[2]。

PSC 的 CT 表现具有一定特点,但缺乏特异性,容易误诊,据文献报道,肺 PSC 好发于周围型、右肺上叶^[3]。大多数肿块界限清楚,常伴有分叶、周围有毛刺、晕征、棘状突起、周围少许条索影,内部并可见坏死囊变,形成不规则厚壁空洞或多发无壁小空洞。增强扫描典型表现为肿瘤周边呈厚薄不均的环形强化或斑片状强化,中心区强化不明显或轻度强化^[4]。本例患者肿块发生于右肺上叶、周围型、界限清楚、可见多发空洞影、腔内见液气平面,增强扫描边缘轻度强化均与上述文献报道相符。

PSC 由于其分化差且组织异质性较大,病理类型

诊断需要结合其病理形态学表型及免疫组化表型进行诊断。本例患者电镜下含有梭形细胞、巨细胞,可见大片坏死,免疫组化 CK、Vimentin 阳性表达与多形细胞癌的特点,结合形态及免疫组化诊断并不困难。

目前,肺 PSC 的治疗主要参照 NSCLC 的治疗模式,早期肺 PSC 的治疗以手术为主^[5]。晚期肺 PSC 的治疗主要包括化疗、靶向治疗、免疫治疗。但既往有限的研究提示化疗并未带来明显获益^[6-7],客观缓解率(ORR)为 21.9%,PFS 仅为 2.0~5.0 个月。因肺 PSC 异质性特点,其基因突变情况较 NSCLC 有明显区别,EGFR、ALK、STK11、NRAS、PIK3CA 和 NOTCH1 突变罕见^[8-9],TP53 和 KRAS 突变的发生率高,可能与其预后不良相关。MET14 跳跃突变在 PSC 亚型中有更高的发生率(4.9%~31.8%)^[10-12],提示 MET 抑制剂治疗可能性。赛沃替尼治疗 METex14 跳跃突变 PSC 患者的研究,ORR 高达 49.2%,中位缓解时间为 17.9 个月,中位 PFS 为 5.5 个月^[13],并有多项个案报道 MET 抑制剂治疗肺 PSC 有效^[10]。另外,因 PSC 具备广泛血管浸润现象,为抗血管生成药物提供了可能性,因此抗血管生成靶向治疗对 PSC 来说可能也是极具潜力的治疗方法。在免疫治疗方面,PD-1/PD-L1 抑制剂被广泛应用于 NSCLC 的一、二线治疗,尤其在 PD-L1 阳性患者中取得巨大获益。NSCLC PD-L1 表达的阳性率为 20%~30%,而肺 PSC 表达 PD-L1 阳性率为 50%~90%^[14-15],肺 PSC 与吸烟密切相关,导致高突变率,可能产生大量的新抗原使患者具有高度免疫原性,并且可见到明显的免疫浸润现象,特别是 CD4⁺ T 淋巴细胞和巨噬细胞^[16]。DOMBLIDES 等^[17]报道近 50% 的 PSC 中 CD8⁺ T 细胞高度浸润,而 CD8⁺ T 细胞是抗肿瘤免疫应答的主要效应物之一。因此,免疫抑制剂治疗肺 PSC 是具备理论基础的。VIEIRA 等^[15]报道了 37 例患者,以免疫治疗抑制剂作为主要药物治疗。结果显示,无论 PD-L1 状态如何,ORR 为 15/37 (40.5%),疾病控制率为 24/37 (64.8%)。中位 OS 为 12.7 个月(0.3~45.7 个月),PD-L1 的中位表达量为 70%(0~100%),PD-L1 阳性患者 ORR 达 58.8%。另有多项个案报道免疫治疗在肺 PSC 中治疗有效^[18]。免疫疗法的联合治疗是当前最为热门的研究方向,抗血管治疗和免疫治疗均是针对肿瘤微环境的疗法,多项研究提示血管生成抑制剂和免疫检查点抑制剂具有协同作用。I 期临床研究结果显示,信迪利

单抗联合安罗替尼用于驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者一线治疗的 ORR 高达 77.3%,疾病控制率(DCR)可达 100.0%^[19]。本例患者为老年吸烟男性,肺原发性 PSC 晚期,PD-L1 TPS10% 合并 MET14 跳跃突变,体质弱,肺 PSC 的治疗目前尚无定论,参考无驱动基因 NSCLC 一线治疗策略,PD-L1 阳性表达,无法耐受化疗,予以免疫抑制剂治疗,考虑肺 PSC 预后差,并多见血管浸润现象,安罗替尼的优化固有免疫刺激特性,使肿瘤微环境从免疫抑制型“冷肿瘤”到免疫支持型“热肿瘤”^[20],选择 PD-L1 抑制剂信迪利单抗联合安罗替尼治疗,疗效评估最佳为 PR,后患者病情稳定,随访至今 PFS 已达 25 个月,患者的生活质量良好,本例患者的治疗获益可供临床医生参考。下一步的治疗希望:有研究证实存在 MET14 跳跃突变患者免疫治疗是有效的^[21],但此患者免疫治疗后如发生进展,再行 MET 抑制剂靶向治疗是否也能给患者带来生存获益是下一步临床考虑和验证的重点。

参考文献

- [1] YENDAMURI S, CATY L, PINE M, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis[J]. *Surgery*, 2012, 152(3):397-402.
- [2] STEUER C E, BEHERA M, LIU Y, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: an analysis of the national cancer data base[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3):286-292.
- [3] 王中领, 陆紫薇, 钱农, 等. 肺肉瘤样癌多层螺旋 CT 特征[J]. *临床放射学杂志*, 2013, 32(7):951-955.
- [4] 田昭俭, 庞闽厦, 吴起嵩, 等. 原发性肺肉瘤样癌的临床病理特征及其影像表现[J]. *中华放射学杂志*, 2009, 43(10):1047-1051.
- [5] STEUER C E, BEHERA M, LIU Y, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: an analysis of the national cancer data base[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3):286-292.
- [6] 熊伟杰, 张新星, 黄媚娟, 等. 32 例晚期及术后复发肺肉瘤样癌患者的治疗及生存分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(2):320-323.
- [7] VIEIRA T, GIRARD N, UNG M, et al. Efficacy of first-line chemotherapy in patients with ad-

vanced lung sarcomatoid carcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(12):1574-1577.

[8] FALLET V, SAFFROY R, GIRARD N, et al. High-throughput somatic mutation profiling in pulmonary sarcomatoid carcinomas using the lung cartaTM panel: exploring therapeutic targets[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8):1748-1753.

[9] TERRA S B, JANG J S, BI L T, et al. Molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma: analysis of 33 cases[J]. Mod Pathol, 2016, 29(8):824-831.

[10] LIU X W, JIA Y X, STOOPLER M B, et al. Next-Generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable Met gene mutations[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(8):794-802.

[11] KIM E K, KIM K A, LEE C Y, et al. Molecular diagnostic assays and clinicopathologic implications of Met Exon 14 skipping mutation in non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(1):e123-e132.

[12] SAFFROY R, FALLET V, GIRARD N, et al. Met Exon 14 mutations as targets in routine molecular analysis of primary sarcomatoid carcinoma of the lung [J]. Oncotarget, 2017, 8(26):42428-42437.

[13] LU S, FANG J, LI X Y, et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring Met Exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Res Med, 2021, 9(10):1154-1164.

[14] KIM S, KIM M Y, 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 areas [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(17):2698-2707.

[15] VIEIRA T, ANTOINE M, HAMARD C, et al. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1) and strong immune-cell infiltration by TCD3 cells and macrophages[J]. Lung Cancer, 2016, 98:51-58.

[16] CHEN J W, HE Q M, LIU J, et al. CD8⁺ Tumor-infiltrating lymphocytes as a novel prognostic biomarker in lung sarcomatoid carcinoma, a rare subtype of lung cancer [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10:3505-3511.

[17] DOMBLIDES C, LEROY K, MONNET I, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in lung sarcomatoid carcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(5):860-866.

[18] 彭彬, 余涛, 郑红波, 等. 纳武单抗治疗一例肺肉瘤样癌达完全缓解[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(8):925-927.

[19] HAN B, CHU T, ZHONG R, et al. P1. 04-02 efficacy and safety of sintilimab with anlotinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(Suppl10):S439.

[20] YANG Y L, LI L, JIANG Z S, et al. Anlotinib optimizes anti-tumor innate immunity to potentiate the therapeutic effect of PD-1 blockade in lung cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(12):2523-2532.

[21] SUKRITHAN V, SANDLER J, GUCALP R, et al. Immune checkpoint blockade is associated with durable responses in pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(3):e242-e246.

(收稿日期:2024-03-02 修回日期:2024-08-03)