

免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物治疗肺肉瘤样癌：1例病例报告及文献综述

赵倩倩*, 王传玺#

山东第一医科大学附属省立医院肿瘤放疗科, 山东 济南

收稿日期: 2023年3月1日; 录用日期: 2023年3月28日; 发布日期: 2023年4月6日

摘要

肺肉瘤样癌(Pulmonary sarcomatoid carcinoma, PSC)是一种罕见的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 具有分化差、进展迅速、易远处转移等特点, 对常规抗肿瘤治疗的应答率低, 预后差。最近的研究发现, PSC通常具有潜在的可靶向的基因组改变、高肿瘤突变负荷、高水平的免疫细胞浸润和更高的PD-L1表达, 这为我们提供了PSC患者可能受益于免疫治疗的前景。由于肿瘤的生长和转移依赖于血管生成, 抗血管生成治疗在癌症治疗中发挥着越来越重要的作用。目前, 已有研究证实抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗晚期NSCLC的有效性和安全性, 但未发现PSC的获益。在这里, 我们报道的一例晚期PSC患者使用ICI联合抗血管生成治疗的成功病例显示了显著的疗效, 这为PSC患者提供了一个有前途的选择。

关键词

肺肉瘤样癌, 免疫治疗, 抗血管生成药物

The Combination of Immune Checkpoint Blockade and Antiangiogenic Agents for Treating Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Case Report and Literature Review

Qianqian Zhao*, Chuanxi Wang#

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵倩倩, 王传玺. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物治疗肺肉瘤样癌: 1例病例报告及文献综述[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5117-5122. DOI: 10.12677/acm.2023.134725

Abstract

Pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC), characterized by poor differentiation, aggressive progression, and easy distant metastasis, is a rare type of non-small cell lung cancer (NSCLC), which shows a low response rate to conventional antitumor therapies and has a poor prognosis. Recent studies have found that PSC commonly harbors potential targetable genomic alterations, high tumor mutation burden, high level of immune-cell infiltration, and higher PD-L1 expression, which gives us the prospect that PSC patients may be able to benefit from immunotherapy. As tumor growth and metastasis depend on angiogenesis, antiangiogenesis therapy is playing an increasingly crucial role in cancer treatment. At present, some studies have confirmed the efficacy and safety of antiangiogenic drugs combined with Immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of advanced NSCLC, but no benefit has been found in PSC. Here, the successful case of a patient with advanced PSC using ICI combined with antiangiogenic therapy we reported shows significant benefits, which provides a promising option for PSC patients.

Keywords

PSC, Immunotherapy, Antiangiogenesis

Copyright © 2023 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. 引言

虽然 PSC 在所有肺癌病例中仅占 0.1%~0.4%,但它是一种侵袭性高、预后差的非小细胞肺癌(NSCLC) [1]。它被公认对传统的抗肿瘤疗法(化疗、放疗)极不敏感[2]。随着基因测序技术的发展,靶向治疗和免疫治疗等新方法已被广泛应用于 PSC 的治疗。近年来,越来越多的研究报道了程序性细胞死亡配体(Programmed cell death ligand 1, PD-L1)在 PSCs 中普遍过表达[3] [4],这代表了其在 ICIs 治疗下更高的缓解率和潜在的生存益处。研究[5]表明,抗血管生成药物可以克服肿瘤内皮细胞无能,降解现有肿瘤血管,抑制肿瘤血管生成。通过不断开发新的血管生成抑制剂和提高药物可用性,血管生成抑制剂现在是晚期 NSCLC 患者不可缺少的治疗方法。有合理和实质性的临床前和临床证据表明,抗血管生成在克服免疫治疗耐药性方面起着关键作用。在多种实体瘤类型的临床试验中,抗血管生成剂和检查点抑制剂的组合提供了一种更具威慑力的治疗选择。免疫治疗联合抗血管生成治疗在晚期 NSCLC 中取得了良好的疗效。然而,ICIs 联合抗血管生成药物治疗 PSC 的疗效尚不确定。在此,我们报道了一例晚期 PSC 患者使用 ICIs 联合抗血管生成治疗的成功病例,这可能为未来肺癌肉瘤样癌的治疗提供参考。

2. 病例报道

在此,我们报告一例转移性 PSC 患者。患者接受卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼药物治疗,持续缓解,无进展生存期(PFS)约 8 个月。

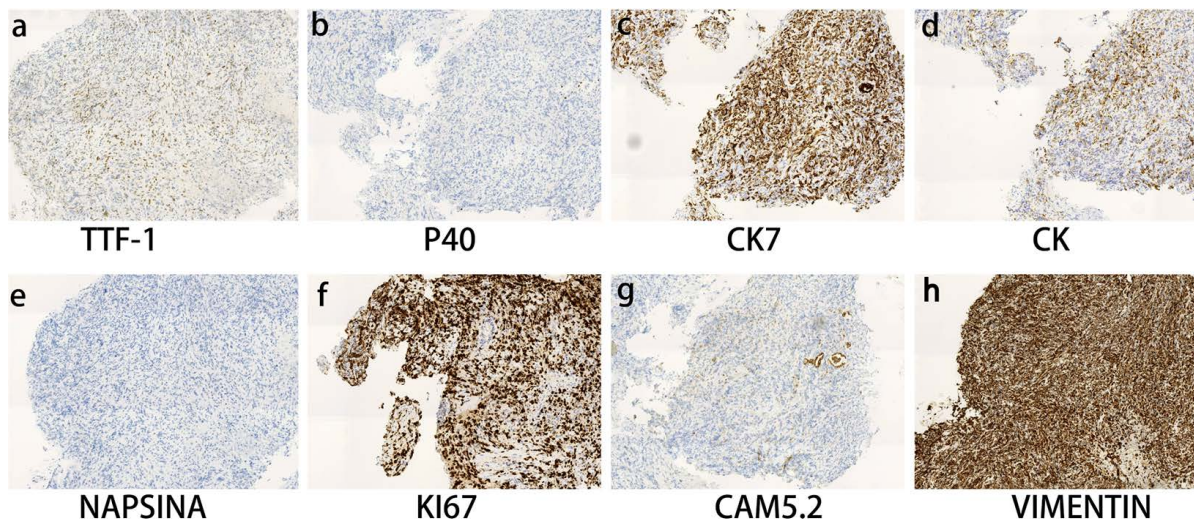


Figure 1. Immunohistochemistry (a)~(h): Vimentin (+), CK (+), CAM5.2 (+), CK7 (+), TTF1 (+), NapsinA (-), P40 (-), Ki67 75% (+).

图 1. 免疫组化(a)~(h): Vimentin (+), CK (+), CAM5.2 (+), CK7 (+), TTF1 (+), NapsinA (-), P40 (-), Ki67 75% (+)

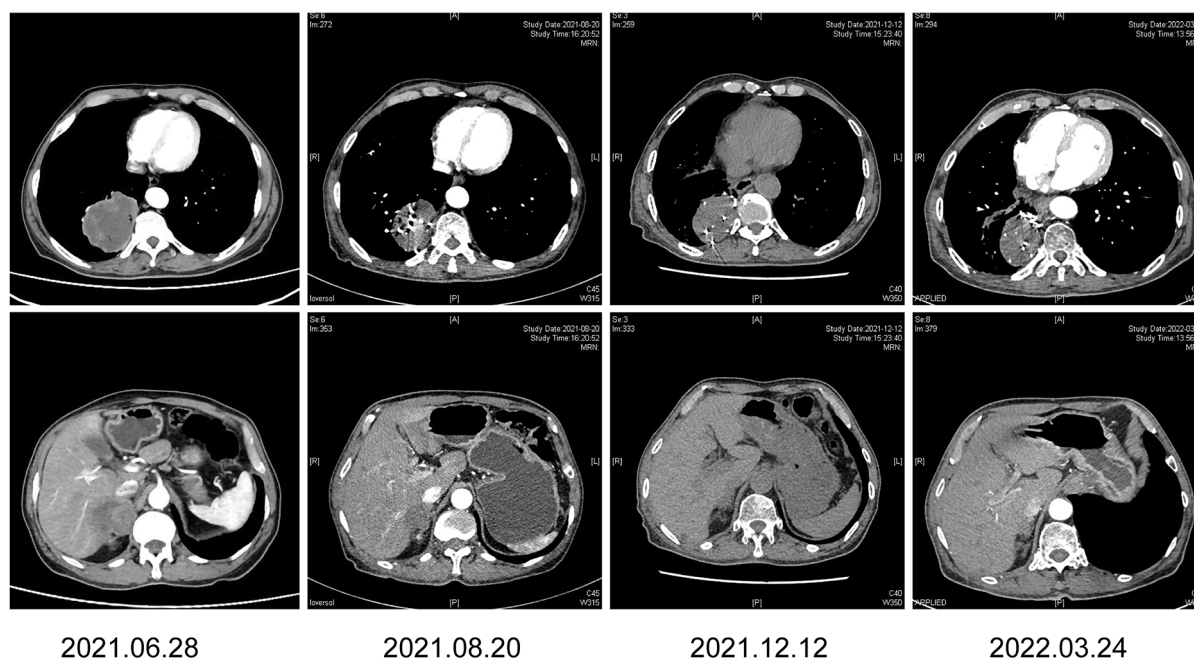


Figure 2. Changes in chest computed tomography (CT) sequences in the anti-tumor treatment timeline. Baseline: 7.0*6.0 cm, 2 cycles after Camrelizumab + Apatinib treatment: 6.3*5.2 cm; the adrenal metastatic lesion was significantly reduced

图 2. 胸部计算机断层扫描(CT)序列在抗肿瘤治疗时间线的变化。基线: 7.0*6.0 cm, 卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼治疗后 2 个周期: 6.3*5.2 cm; 肾上腺转移病灶明显减小

患者 80 岁男性, 因咳嗽痰带血 1 周, 于 2021 年 5 月到济宁医学院附属医院就诊。他有 40 年的吸烟史和 5 年的慢性阻塞性肺病史, 没有饮酒习惯。患者姐姐死于肺癌。胸部增强 CT 显示: 右肺下叶肿块, 考虑肿瘤病变伴双侧肾上腺转移; 双肺多发结节, 不排除部分转移; 在肝胃间隙和腹膜后有稍大的淋巴结。骨 ECT 未见明确骨转移。实验室检查发现几种肿瘤生物标志物升高, 包括 CEA (5.29 ng/mL)、NSE (17.7 ng/mL)、Pro-GRP 93.3 pg/mL 和 SCC (1.86 ng/mL)。患者接受支气管镜检查 and 病理活检。组织病理染色结

果为 Vimentin (+)、CK (+)、CAM5.2 (+)、CK7 (+)、ttf1 (+)、NapsinA (-)、P40 (-)、Ki67 75% (+) (图 1)。最终组织病理诊断为肉瘤样癌, 伴肾上腺及腹膜后淋巴结转移。

在当地医院就诊后, 患者不规则口服安罗替尼治疗。1 个月后来我院行 125 碘放射性粒子植入术。2021 年 7 月 5 日, 患者接受卡瑞利珠单抗(200 mg, 每 3 周 1 次)联合阿帕替尼(250 mg, 每天 1 次)治疗。用药 2 个周期后, 胸部 + 腹部增强 CT 显示: 肺部原发病变及肾上腺转移灶明显减小。至 2022 年 3 月 25 日, 他共接受了 7 个周期的治疗, 并进行了再次检查, CT 评估病情稳定。用药过程中的 CT 图像如图 2 所示。

3. 讨论

肺肉瘤样癌是一种罕见的非小细胞肺癌, 占全部肺恶性肿瘤的 0.1%~0.4% [1]。根据 2015 年 WHO (世界卫生组织)肺恶性肿瘤分类标准, 属于肺恶性上皮性肿瘤, 由癌肉瘤、梭形细胞癌、多形性癌、巨细胞癌、肺母细胞瘤 5 种不同病理类型组成[6]。晚期 PSC 对常规抗肿瘤治疗(化疗、放疗)极不敏感, 预后较差[2]。考虑到常规化疗和放疗效果不佳, 迫切需要探索和开发新的治疗策略。关于 PSC 的分子遗传学和免疫生物学的最新信息有望迅速改变这种恶性肿瘤的治疗方法[7] [8]。

免疫治疗: ICIs 开创了肺癌免疫治疗的新时代。与免疫治疗疗效相关的生物标志物主要有四类: 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)炎症表型生物标志物(PD-1/PD-L1 的表达水平)、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)、肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中一些细胞因子和外泌体等。

研究表明 PD-L1 在 PSC 中的表达高于肺鳞状细胞癌或腺癌。Sehui Kim 等人证实 PD-L1 和 PD-L2 在 PSCs 中高表达(90.2% (37/41); 87.8% (36/41)) [3]。在一项汇总分析中, PSC 中 PD-L1 ($\geq 1\%$)的阳性率为 89.4% (59/66), 而在 74.2% 的患者中观察到 PD-L1 ($\geq 50\%$)的高表达水平(49/66) [4]。PSC 的 TMB 较高。Zhou F 等发现中国 PSC 患者中位 TMB 为 8.6 个突变/Mb, 超过 60% (65.5%, 38/58)的患者表现为高微卫星不稳定性(MSI-High)、PD-L1 阳性或高 TMB [9]。

基于上述研究, 肺肉瘤样癌的免疫治疗逐渐引起了研究者的关注。在一个病例报道中, 患者诊断为右肺肉瘤样癌牙龈转移; 由于免疫组化结果显示 PD-L1 过表达($\geq 50\%$), 患者给予单药特瑞普利单抗治疗。特瑞普利单抗治疗 5 个周期后, 牙龈肿胀消失, 胸壁肿块明显减轻, 反应评估为部分缓解(PR)。病情进展后, 特瑞普利单抗联合放疗病情仍有改善[10]。

此外, 有报道称, 在 PD-L1 低表达的 PSC 患者中, 帕博利珠单抗联合铂双联治疗效果显著[11]。免疫治疗在 PD-L1 阳性的 PSC 患者中比 PD-L1 阴性患者产生更好的结果, 而免疫治疗在 PD-L1 阴性患者中仍然有效, 这可能是由于免疫系统和肿瘤细胞之间的相互作用。

抗血管生成治疗: 阿帕替尼是一种血管内皮生长因子受体-2 (V EGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂, 也是一种抗血管生成的靶向药物。血管侵犯是大多数 PSCs (90.7%, 68/75)的主要特征, 与不良预后有关[12]。Li 等报道了一名 75 岁的 IV 期 PSC 患者服用阿帕替尼的疗效, 该患者因咳嗽、痰中带血、胸闷、呼吸短促一个多月需要持续吸氧而入院[13]。由于病人几乎不能自理, 因此化疗被排除在外; 活检标本 CD31、CD34 免疫染色显示肿瘤内微血管丰富, 提示肿瘤血管生成活跃; 因此, 给予患者口服阿帕替尼(250 mg), 每日 1 次; 治疗后 5 天, 胸闷减轻, 咯血消失[13]。Kong 等报道了一系列接受抗血管生成药物联合化疗(白蛋白结合紫杉醇和卡铂联合阿帕替尼)作为一线治疗的 PSC 病例。在 6 个月的随访中, 2 名患者的反应评估为部分缓解, 1 名患者的病情稳定, 而 1 名患者在 7 个月的随访中病情进展[14]。结果表明, 阿帕替尼可能是晚期 PSC 患者的一种替代疗法。

ICIs 与抗血管生成药物联合治疗策略: 临床前和临床证据表明, 低剂量阿帕替尼可提高抗 PD-1/PD-L1

免疫治疗的效果。在小鼠 Lewis 肺癌模型中, 低剂量阿帕替尼减轻了肿瘤上的缺氧, 增加了淋巴细胞浸润, 并降低了 PD-L1 的表达, 将 TME 重塑为更容易产生抗肿瘤免疫的微环境; 低剂量阿帕替尼联合抗 PD-L1 显著减缓肿瘤生长, 延长生存期, 并减少小鼠的转移数量[15]。在一项概念验证临床试验中, 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗在化疗前和未接受免疫治疗的非鳞 NSCLC 患者中的客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)为 27.6% (29/105) [16]。以上研究表明, 阿帕替尼联合 PD-L1 抑制剂免疫治疗 PSC 患者可能有较好的疗效。

在此, 我们报告一例肺肉瘤样癌患者, 使用卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼联合治疗, 获得 7 个月无进展生存期, 目前病情稳定。这些结果表明, 阿帕替尼联合抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗作为一种新的 PSC 治疗方式具有广阔的前景, 但还需要更多的临床试验来进一步验证其疗效。

这个案例报告有一些局限性。患者接受了 125 碘放射性粒子植入。此外, 患者尚未接受 PD-1/PD-L1 表达水平检测, 因此无法了解免疫治疗效果与 PD-1/PD-L1 表达水平之间的关系。目前迫切需要大规模的队列研究来阐明 ICI 联合抗血管生成在 PSC 中的具体作用。总之, 据我们所知, 这是 ICI 联合抗血管生成药物在晚期 PSC 患者中的首次研究, 受益于联合方案并获得成功的结果, 可能会给 PSC 患者带来新的希望。

基金项目

国家自然科学基金(82172672); 山东省自然科学基金(ZR2021MH379)。

参考文献

- [1] Lin, Y., Yang, H., Cai, Q., *et al.* (2016) Characteristics and Prognostic Analysis of 69 Patients with Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*, **39**, 215-222. <https://doi.org/10.1097/COC.000000000000101>
- [2] Martin, L.W., Correa, A.M., Ordonez, N.G., *et al.* (2007) Sarcomatoid Carcinoma of the Lung: A Predictor of Poor Prognosis. *The Annals of Thoracic Surgery*, **84**, 973-980. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.03.099>
- [3] Kim, S., Kim, M.-Y., Koh, J., *et al.* (2015) Programmed Death-1 Ligand 1 and 2 Are Highly Expressed in Pleomorphic Carcinomas of the Lung: Comparison of Sarcomatous and Carcinomatous Areas. *European Journal of Cancer*, **51**, 2698-2707. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.013>
- [4] Babacan, N.A., Pina, I.B., Signorelli, D., *et al.* (2020) Relationship between Programmed Death Receptor-Ligand 1 Expression and Response to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Pooled Analysis. *Clinical Lung Cancer*, **21**, e456-e463. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.022>
- [5] Shukla, N.A., Yan, M.N. and Hanna, N. (2020) The Story of Angiogenesis Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: The Past, Present, and Future. *Clinical Lung Cancer*, **21**, 308-313. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.024>
- [6] Travis, W.D., Brambilla, E., Nicholson, A.G., *et al.* (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 1243-1260. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
- [7] Ma, Y., Li, W., Li, Z., *et al.* (2022) Immunophenotyping of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 976739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.976739>
- [8] Boland, J.M., Mansfield, A.S. and Roden, A.C. (2017) Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma—A New Hope. *Annals of Oncology*, **28**, 1417-1418. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx276>
- [9] Zhou, F., Huang, Y., Cai, W., *et al.* (2021) The Genomic and Immunologic Profiles of Pure Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma in Chinese Patients. *Lung Cancer*, **153**, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.01.006>
- [10] Jiao, Y., Liu, M., Luo, N., Guo, H. and Li, J. (2021) Successful Treatment of Advanced Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma with the PD-1 Inhibitor Toripalimab: A Case Report. *Oral Oncology*, **112**, Article ID: 104992. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104992>
- [11] Taniguchi, H., Takemoto, S., Ozasa, M., *et al.* (2021) Remarkable Response to Pembrolizumab with Platinum-Doublet in Pd-L1-Low Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Case Report. *Thoracic Cancer*, **12**, 1126-1130. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13890>
- [12] Velcheti, V., Rimm, D.L. and Schalper, K.A. (2013) Sarcomatoid Lung Carcinomas Show High Levels of Programmed

- Death Ligand-1 (PD-L1). *Journal of Thoracic Oncology*, **8**, 803-805. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318292be18>
- [13] Li, X., He, Y., Zhu, J., *et al.* (2018) Apatinib-Based Targeted Therapy against Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Case Report and Literature Review. *Oncotarget*, **9**, 33734-33738. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25989>
- [14] Kong, F.-W., Wang, W.-M., Liu, L., *et al.* (2020) First-Line Albumin-Bound Paclitaxel/Carboplatin plus Apatinib in Advanced Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Case Series and Review of the Literature. *Medicine*, **99**, e20667. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020667>
- [15] Zhao, S., Ren, S., Jiang, T., *et al.* (2019) Low-Dose Apatinib Optimizes Tumor Microenvironment and Potentiates Antitumor Effect of PD-1/PD-L1 Blockade in Lung Cancer. *Cancer Immunology Research*, **7**, 630-643. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0640>
- [16] Zhou, C., Wang, Y., Zhao, J., *et al.* (2021) Efficacy and Biomarker Analysis of Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Nonsquamous NSCLC Previously Treated with Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, **27**, 1296-1304. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3136>