

卡瑞利珠单抗治疗晚期高级别间叶源性肺恶性肿瘤1例并文献复习

周雨媛, 周 非, 吕红英, 梁东海, 陈文秀, 于洪升*

青岛大学附属医院, 肿瘤放疗科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年11月21日; 录用日期: 2023年12月14日; 发布日期: 2023年12月20日

摘 要

目的: 探讨晚期高级别间叶源性肺恶性肿瘤及相关疾病临床特点及诊治方法。方法: 报道1例经穿刺活检病理提示高级别间叶源性肺恶性肿瘤患者临床资料, 并复习相关文献。结果: 经1周期化疗联合免疫治疗后, 效果显著, 后续由于副反应严重, 行卡瑞利珠单抗单药治疗2年余, 目前处于临床完全缓解状态。结论: 晚期间叶源性肺恶性肿瘤及相关组织类型可从免疫治疗中获益。

关键词

免疫治疗, 间叶源性肿瘤, 肺肉瘤样癌, 程序性死亡受体-1, 卡瑞利珠单抗, 病例报告

Camrelizumab in the Treatment of Advanced High-Grade Mesenchymal Lung Malignancies: A Case Report and Literature Review

Yuyuan Zhou, Fei Zhou, Hongying Lv, Donghai Liang, Wenxiu Chen, Hongsheng Yu*

Department of Radiation Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 21st, 2023; accepted: Dec. 14th, 2023; published: Dec. 20th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the clinical features, diagnosis and treatment of advanced high grade

*通讯作者。

文章引用: 周雨媛, 周非, 吕红英, 梁东海, 陈文秀, 于洪升. 卡瑞利珠单抗治疗晚期高级别间叶源性肺恶性肿瘤 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19367-19374. DOI: 10.12677/acm.2023.13122726

mesenchymal lung malignancies and related diseases. Methods: A retrospective analysis was performed for a patient with high-grade mesenchymal lung malignancy indicated by biopsy pathology and the relevant literature was reviewed. **Results:** After a cycle of chemotherapy combined with immunotherapy, the effect was significant. Due to serious side reactions, Camrelizumab was treated along for more than 2 years, and the patient was in complete response at present. **Conclusion:** Advanced mesenchymal lung malignancies and related types can benefit from immunotherapy.

Keywords

Immunotherapy, Mesenchymal Tumor, Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma, Programmed Death Receptor-1, Camrelizumab, Case Report

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

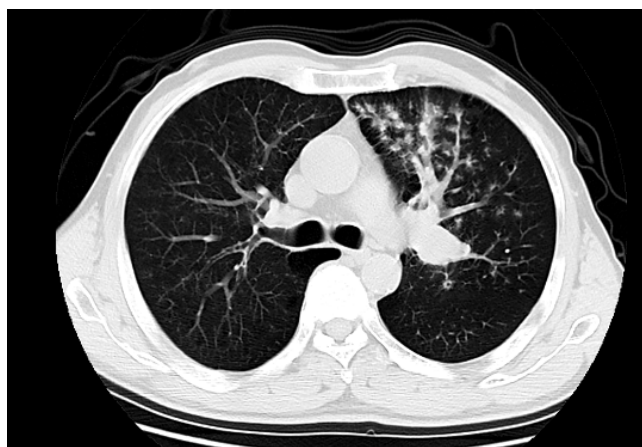
1. 引言

肺癌是世界范围内癌症相关死亡的主要原因[1] [2]。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是一种常见的亚型(85%)，晚期非小细胞肺癌 5 年生存率很低(6%~32%) [3]。免疫疗法已经彻底改变了临床癌症治疗的前景，针对程序性死亡受体 1 (PD-1)轴的免疫检查点抑制剂(Immuno-checkpoint inhibitors, ICIs)在一线或二线环境下，与单独化疗相比，单独或联合化疗治疗的晚期 NSCLC 患者的生存率更高[4] [5] [6]。间叶源性肺恶性肿瘤发生率低，目前采用非小细胞肺癌治疗方案进行治疗，但同时，由于其组织来源特性，其 PD-L1 表达及肿瘤突变负荷较上皮源性肿瘤高，对免疫治疗更加敏感[7]。近年来，免疫治疗成为癌症治疗领域一大热点，通过正常化识别肿瘤细胞，增强机体自身抗肿瘤免疫，起到“松刹车”作用[8] [9]。本文通过介绍一例病理提示高级别间叶源性肺恶性肿瘤患者，经 1 周期化疗联合免疫治疗后，效果明显。后续由于副反应严重，行卡瑞利珠单抗单药治疗，获得临床完全缓解。借此例回顾及深入探讨免疫治疗对晚期肺间叶源性肿瘤及非小细胞肺癌的作用，进一步提高临床医生对免疫检查点阻断剂及晚期间叶源性肺肿瘤及非小细胞肺癌的诊治思维。

2. 病例报告

病人，男，62 岁，2019 年 3 月因“咳嗽 1 月余”就诊于当地医院，2019-03-14 于外院行胸部 CT 示左肺肿块，左肺炎症，左肺小结节，双肺肺大泡、肺气肿征象(图 1)。2019-03-20 于我院行 PET-CT 示左肺软组织密度肿块、左肺门代谢增高，考虑左肺上叶中央型肺癌并阻塞性炎、左肺门淋巴结肿大(图 2(A)~(C))。患者要求行中药保守治疗，具体不详，定期复查，肿块逐渐增大(图 3(A)~(O))，后患者咳嗽加重，伴胸闷、憋气，伴胸痛，伴痰中带血，就诊于我院，于 2020-12-10 行 CT 引导经皮肺穿刺，病理示：(左肺穿刺活检)穿刺少许肺组织，内见少量低分化恶性肿瘤细胞伴广泛坏死，肿瘤细胞成分较少，坏死较重，免疫组化结果：CK(-)，CD56 灶弱(+)，INI-1(+)，TTF-1 弱(+)，Syn(-)，p63(-)NapsinA(-)S100(-)，Myogenin(-)，MyoD1(-)，SMA(-)。(左肺穿刺活检)低分化恶性肿瘤，结合免疫组化结果，考虑高级别间叶源性肿瘤，不能除外多形性未分化肉瘤，穿刺组织少且坏死重，难以确切分类。基因检测：CDKN2A p. R80，ATM p. S706，PALB2p. S779，FGFR1 扩增；PD-L1 表达 TPS = 2%，CPS = 2；微卫星稳定(MSS)；肿瘤突变负荷(TMB) 23.03 Muts/Mb，排位高位 97.7%的患者；HLA-I 和 HLA-II 均为杂合型。患者于 2021-01-19 再次行 PET-CT 示：左肺上叶中央型肺癌并左肺内转移、左肺门淋巴结转移，较前进展(图 4)，

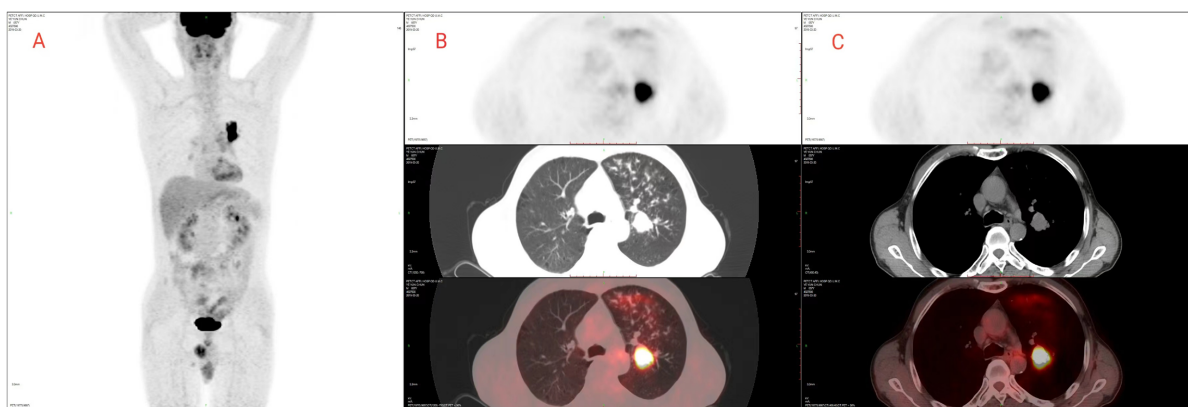
患者当时诊断为：左肺恶性肿瘤 肺继发恶性肿瘤 肺门淋巴结继发恶性肿瘤。由于患者影像学提示肺转移瘤，患者目前已处于晚期。完善相关辅助检查，评估患者病情排除化疗禁忌后，于 2021-01-21 行第 1 周期化疗联合免疫治疗，具体为：白蛋白结合型紫杉醇 400 mg d1 + 奈达铂 150 mg d1 + 卡瑞利珠单抗 200 mg d1，并辅以抑酸保胃、止吐、水化利尿等对症支持治疗。化疗后复查病变明显缩小(图 5, 2021-03-12 胸部 CT)。后患者因副反应较重，拒绝化疗，予卡瑞利珠单抗 200 mg q3w 治疗，定期复查胸部 CT (图 6(A)~(K))，患者肿瘤原发灶及转移灶逐渐缩小，至影像学提示临床完全缓解(Complete Response, CR) (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RESIST 标准)。直至文章书写前，患者仍处于临床完全缓解状态(图 6)，最近一次(2023-07-29, 图 6(K))胸部 CT 未见可测量肿块影。



图片说明：左肺上叶近肺门处见截面约 2.4*1.9 cm 软组织密度肿块影，边界欠清，密度欠均匀，周围见片状模糊阴影，边界不清，左肺下叶见小结节影，双肺见透光气囊影，双肺见透光气囊影，双肺透光度增强，左肺门增大，纵隔未见肿大淋巴结，胸膜无增厚，胸腔内无积液。

Figure 1. 2019-03-14 Chest CT scan

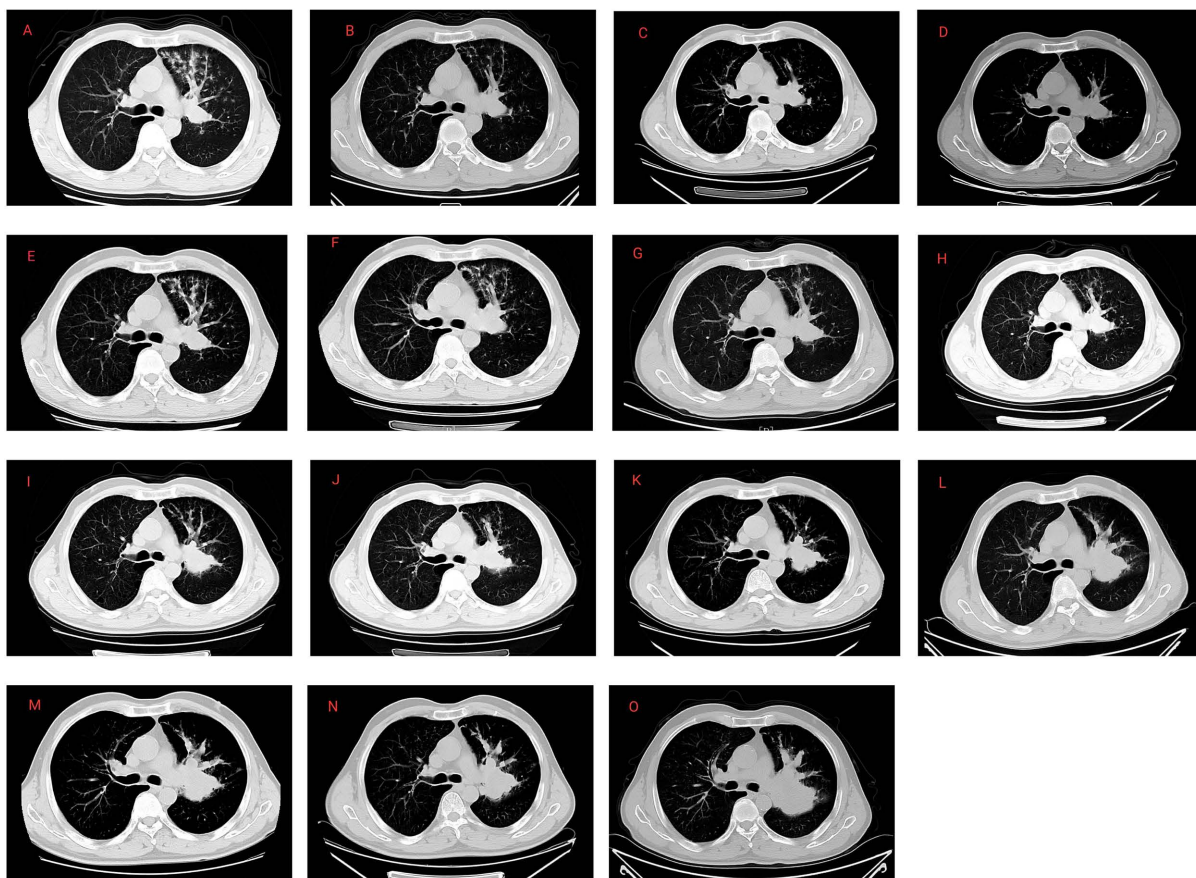
图 1. 2019-03-14 胸部 CT



图片说明：A：体部 MIP 图；B：肺窗；C：纵隔窗。检查可见：1. 左肺上叶肺门区不规则分支状软组织密度肿块，包绕左肺上叶尖后段支气管及其分支，代谢增高，SUVmax 约 11.7；远端肺野节段性分布多发小斑片、小结节影，部分代谢轻度增高，SUVmax 约 2.5；2. 左肺门增大淋巴结，代谢增高，SUVmax 约 6.8。以上考虑左肺上叶中央型肺癌并阻塞性肺炎、左肺门淋巴结转移，建议获得病理学诊断。

Figure 2. 2019-03-20 positron emission computed tomography

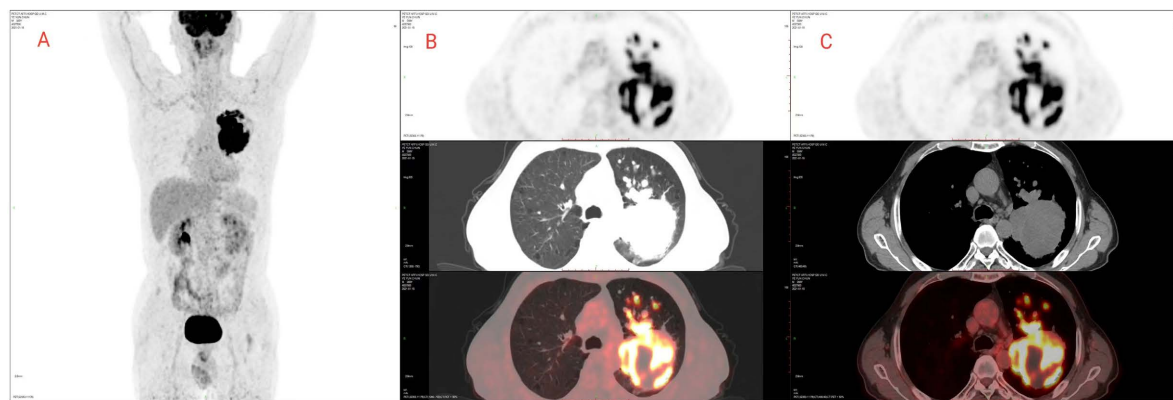
图 2. 2019-03-20 PET-CT



图片说明：可见左肺肿块影逐渐增大，并可见左肺内小结节，考虑转移瘤，2020-11-20 肿瘤直径约 8.4 cm。

Figure 3. Chest CT scan from 2019-04-09 to 2020-11-20

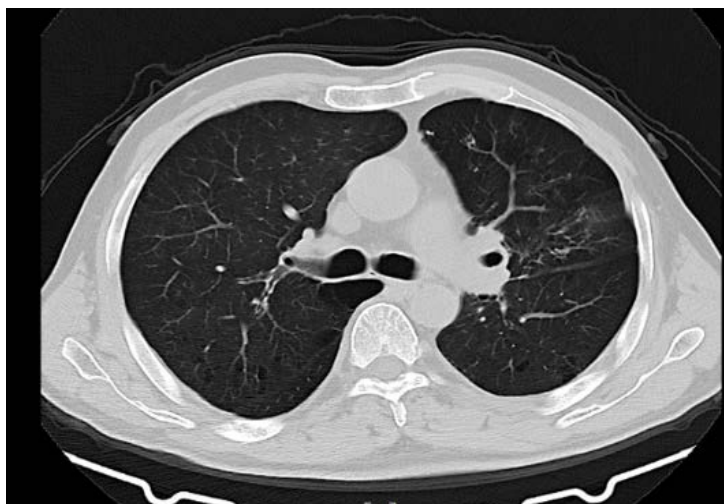
图 3. A-O: 2019-04-09 至 2020-11-20 期间胸部 CT



图片说明：A：体部 MIP 图；B：肺窗；C：纵隔窗。检查可见：① 左肺上叶肺门区不规则软组织密度肿块，内见尖后段、前段支气管截断，包绕左肺上叶尖后段支气管及其分支生长，伴坏死，代谢增高，SUVmax 约 20.7，较本院前次 PET/CT 检查(2019.3.20)病灶明显增大，代谢水平明显增高；② 肿块周围肺野多发类圆形软组织密度结节，沿支气管血管束分布，伴支气管管壁增厚，代谢明显增高，SUVmax 约 17.6，较本院前次 PET/CT 检查(2019.3.20)大部分为新发病灶；③ 左肺门增大淋巴结，代谢增高，SUVmax 约 12.2，较本院前次 PET/CT 检查(2019.3.20)体积增大；以上考虑左肺上叶中央型肺癌并左肺内转移、左肺门淋巴结转移，较前进展，请结合临床。

Figure 4. 2021-01-19 positron emission computed tomography

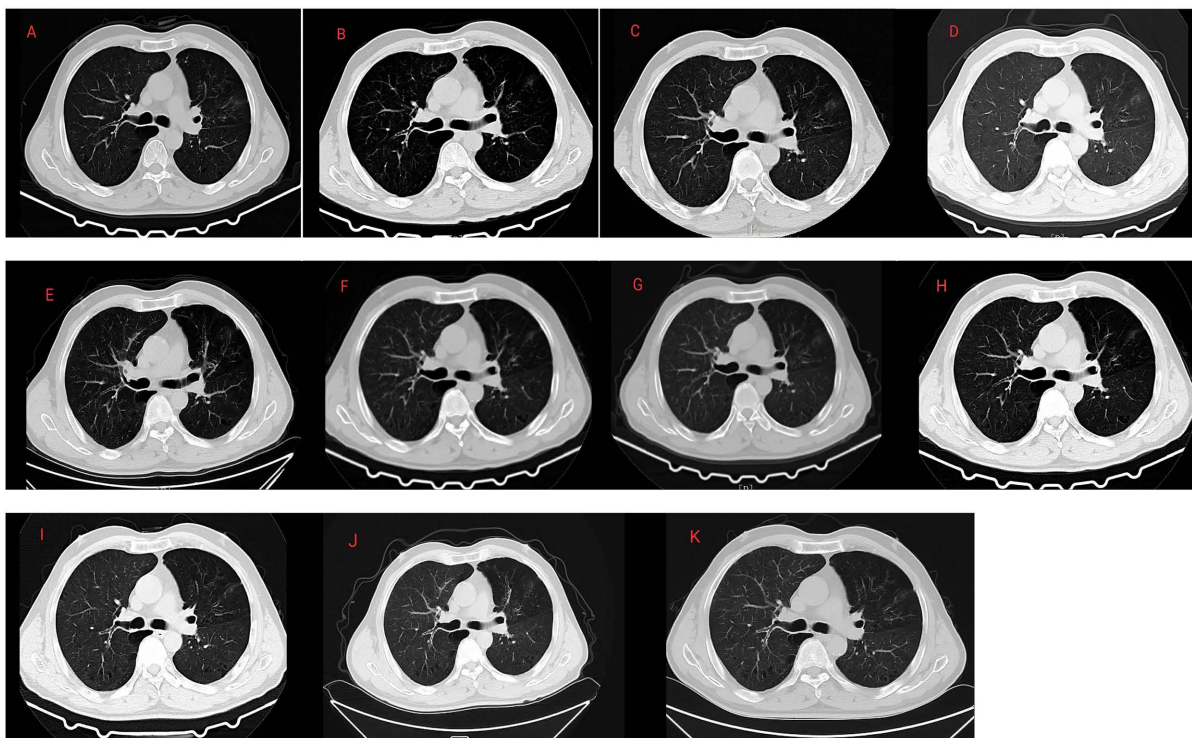
图 4. 2021-01-19 PET-CT



图片说明：左肺可见4.0*5.3 软组织肿物，内见空洞形成，肿物周围可见斑片影及多发结节影，左肺部分纹理异常粗乱，双肺野可见斑片影及索条影，双肺野局部透亮度略高，双肺野可见肺气囊影，左肺门轮廓增大，纵隔内见略增大淋巴结，局部小片胸膜增厚，胸腔内未见明显积液。

Figure 5. 2021-03-12 Chest CT scan

图 5. 2021-03-12 胸部 CT



图片说明：肿块逐渐缩小，至无法测量。最近一次胸部 CT (图 6(K)，2023-07-29) 描述：两肺野可见散在斑片影及纤维条索影，双肺透亮度增高，双肺可见肺气囊，余肺纹理增粗，肺门和纵隔内未见明显肿大淋巴结，局部小片胸膜增厚，胸腔内未见明显积液。

Figure 6. Chest CT scan from 2021-04-12 to 2023-07-29

图 6. A-K：2021-04-12 至 2023-07-29 期间胸部 CT

3. 讨论

2021 版世界卫生组织(World health organization, WHO)胸部肿瘤分类提到,肺间叶源性肿瘤包括肺错构瘤(pulmonary hamartoma)、肺软骨瘤(pulmonary chondroma)、弥漫性肺淋巴管瘤病(diffuse pulmonary lymphangiomatosis)、胸膜肺母细胞瘤(pleuro-pneumony blastoma)、肺动脉内膜肉瘤(pulmonary artery intimal sarcoma)、先天性支气管周肌纤维母细胞。间叶源性肺恶性肿瘤又称为原发性肺肉瘤(primary pulmonary sarcoma, PPS),是非小细胞恶性肿瘤,包含有肉瘤或肉瘤样分化的细胞,国外文献报道 PPS 仅占肺部原发性恶性肿瘤的 1%~4% [10] [11]。肺的原发性间叶性肿瘤罕见,在诊断肺的原发性肉瘤之前,首先需要排除肉瘤样癌和转移到肺的软组织肉瘤。若肿瘤病理提示既来源于上皮组织,又部分来源于间叶组织,称为肺肉瘤样癌(pulmonary sarcomatoid carcinoma, PSC)。本文病例患者系穿刺获得病理诊断,穿刺组织少且坏死严重,不能除外 PSC 可能,加之 PPS 发病率低且治疗方案有限,经科室病例讨论后,按照 PSC 治疗方案即非小细胞肺癌方案进行治疗。PSC 通常发生于有吸烟史的老年男性,与其他类型的非小细胞肺癌相比,其恶性生物学行为更具侵袭性,预后更差[12] [13],PSC 患者的治疗手段有限,早期 PSC 的治疗首选手术切除,大部分患者确诊时已经是晚期[14]。研究表明, MET 14 外显子基因突变概率高,其中跳跃突变概率为 22%~31.8%, MET 蛋白过表达概率为 20.2%,高于其他类型 NSCLC,可选择赛沃替尼等靶向治疗。无基因突变晚期 PSC 可选择无驱动基因非小细胞肺癌治疗方案,但 PSC 对传统放疗并不敏感,治疗有效率较低,容易复发和转移[14]。

免疫疗法在癌症治疗方面取得了重大进展,PD-1/PD-L1 抗体在不良反应有限的情况下显著提高了晚期 NSCLC 的持久缓解率,延长了长期生存期[15] [16]。研究表明,PSC 具有较高 PD-L1 (67.5%~90%)表达及显著的免疫浸润,明显高于肺腺癌或肺鳞癌,同时既有高肿瘤突变负荷[17],本文病例也具有此特征。这意味着 PSC 患者可能从免疫检查点阻断剂治疗中获益。一项回顾性分析研究纳入了 37 例二线及以上接受抗 PD-1 免疫治疗的 PSC 患者,无论 PD-L1 状态如何,总体 ORR 为 40.5%,DCR 为 64.8%。OS 的中位数为 12.7 个月(0.3~45.7 个月) [18]。PSC 免疫治疗的一些前瞻性临床试验正在进行中(NCT02834013、NCT03022500、camrelizumab monotherapy or plus apatinib for pd-1NCT04224337 等)。

卡瑞利珠单抗是一种人源化免疫球蛋白 G4 型单克隆抗体,可以和 PD-1 靶向结合,阻断其与 PD-L1 及程序性死亡配体 2 之间的相互作用而恢复机体的免疫功能,最终发挥抗肿瘤作用[17] [18]。2017 年起开展的 Came L III 期临床研究中探索了卡瑞利珠单抗联合化疗对非鳞状非小细胞肺癌的疗效,结果显示卡瑞利珠单抗联合标准化疗较单纯化疗有更 mPFS (median Progression-Free Survival, 中位无进展生存期) (11.3 个月 vs. 8.3 个月)和 mOS (median Overall Survival, 中位总生存期),且具有较好的安全性[19]。PD-L1 表达阳性的患者从卡瑞利珠单抗中获益更大,卡瑞利珠单抗的受益随着 PD-L1 表达的增加而改善。此患者 PD-L1 TPS = 2%, CPS = 2; 微卫星稳定(MSS); 肿瘤突变负荷(TMB) 23.03 Muts/Mb, 排位高位 97.7% 的患者,单药卡瑞利珠单抗治疗取得了长期获益。Qian 等回顾性分析表明,一线免疫治疗在 PSC 治疗中具有良好应用前景[20]。而对于 PD-1/PD-L1 抗体单药治疗不能获益的患者,如 pd1 阴性肿瘤或一线治疗难治的患者,应联合治疗,既往研究表明,抗血管生成药物可增强肿瘤免疫应答,而免疫检查点抑制剂则可使肿瘤微环境中的血管正常化疗联合。赵明芳教授牵头开展的一项 II 期研究公布结果。本研究评估了卡瑞利珠单抗 ± 阿帕替尼在 PD-1 阳性 PSC 患者中的疗效,显示出有希望的抗肿瘤活性和可控的安全性。

4. 结论

综上所述,通过对此病例的诊疗过程的讨论及相关文献回顾,PSC 及间叶源性肺恶性肿瘤治疗,手术切除仍是治疗的基石,放疗是临床可选治疗策略,同时,基因检测和 PD-L1 表达水平的检测,可以给患者带来新的治疗机会,疗效更好,靶向治疗或免疫治疗副作用更低。肿瘤组织 PD-L1 表达及肿瘤突

变状况可预测免疫检查点阻断剂的治疗效果, 建议 PSC 患者行基因检测, 若敏感突变可选靶向治疗。但是由于疾病发生率低, 亟待进一步研究和数据支持。

参考文献

- [1] Lee, E. and Kazerooni, E.A. (2022) Lung Cancer Screening. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **43**, 839-850. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757885>
- [2] Oliver, A.L. (2022) Lung Cancer: Epidemiology and Screening. *Surgical Clinics of North America*, **102**, 335-344. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.12.001>
- [3] Giroux, D.J., Rami-Porta, R., Chansky, K., et al. (2009) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Data Elements for the Prospective Project. *Journal of Thoracic Oncology*, **4**, 679-683. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a52370>
- [4] Kotecha, R., Langer, C., Ernani, V., et al. (2022) First-Line Tumor Treating Fields (Ttfields; 150 KHZ) Therapy plus Pembrolizumab for Advanced or Metastatic Intrathoracic Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 EF-36/Keynote B36 Pilot Study. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **10**, A735. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-SITC2022.0703>
- [5] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aisner, D.L., et al. (2022) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 497-530. <https://doi.org/10.6004/jncn.2022.0025>
- [6] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aisner, D.L., et al. (2021) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 254-266. <https://doi.org/10.6004/jncn.2021.0013>
- [7] Lococo, F., Torricelli, F., Rossi, G., et al. (2017) Inter-Relationship between PD-L1 Expression and Clinic-Pathological Features and Driver Gene Mutations in Pulmonary Sarcomatoid Carcinomas. *Lung Cancer*, **113**, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.09.009>
- [8] Yadavilli, S., Waight, J.D., Brett, S., et al. (2023) Activating Inducible T-Cell Costimulator Yields Antitumor Activity Alone and in Combination with Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cancer Research Communications*, **3**, 1564-1579. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-22-0293>
- [9] Nishino, M., Ramaiya, N.H., Hatabu, H., et al. (2017) Monitoring Immune-Checkpoint Blockade: Response Evaluation and Biomarker Development. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 655-668. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.88>
- [10] Sobande, F., Samayoa, L.M., Moore, A.R., et al. (2011) Primary Pulmonary Synovial Sarcoma Presenting as a Breast Mass. *The Breast Journal*, **17**, 418-419. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2011.01094.x>
- [11] Janssen, J.P., Mulder, J.J., Wagenaar, S.S., et al. (1994) Primary Sarcoma of the Lung: A Clinical Study with Long-Term Follow-Up. *The Annals of Thoracic Surgery*, **58**, 1151-1155. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)90476-6](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)90476-6)
- [12] Zheng, Y., Fu, Y., Zhong, Q., et al. (2022) The Treatment of Advanced Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *Future Oncology*, **18**, 727-738. <https://doi.org/10.2217/fo-2021-1071>
- [13] Weissferdt, A. (2018) Pulmonary Sarcomatoid Carcinomas: A Review. *Advances in Anatomic Pathology*, **25**, 304-313. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000202>
- [14] Gong, C., Xiong, H., Qin, K., et al. (2022) MET Alterations in Advanced Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 1017026. <https://doi.org/10.3389/fo-2022.1017026>
- [15] Mok, T.S.K., Wu, Y.-L., Kudaba, I., et al. (2019) Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1-Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **393**, 1819-1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- [16] Herbst, R.S., Baas, P., Kim, D.-W., et al. (2016) Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **387**, 1540-1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
- [17] Yang, J.-J., Huang, C., Fan, Y., et al. (2022) Camrelizumab in Different PD-L1 Expression Cohorts of Pre-Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **71**, 1393-1402. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03091-3>
- [18] Domblides, C., Leroy, K., Monnet, I., et al. (2020) Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Sarcomatoid Carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 860-866. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.014>
- [19] Zhou, C., Chen, G., Huang, Y., et al. (2021) Camrelizumab plus Carboplatin and Pemetrexed versus Chemotherapy Alone in Chemotherapy-Naive Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (CAMEL): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 305-314. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30365-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30365-9)

- [20] Qian, X., Wang, Y., Liu, F., *et al.* (2022) The Efficacy and Safety Analysis of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 956982. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.956982>