

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.08.016

· 个案报告 ·

## 纳武单抗治疗一例肺肉瘤样癌达完全缓解

### Nawubizumab in the treatment of pulmonary sarcomatoid carcinoma to achieve complete remission: A case report

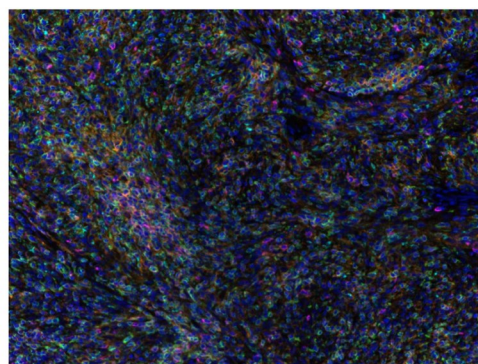
彭彬<sup>1</sup>, 余涛<sup>2</sup>, 郑红波<sup>2</sup>, 洪英财<sup>1</sup> (1. 深圳市人民医院 胸外科, 广东 深圳 518000; 2. 臻和(北京)科技有限公司, 北京 100191)

#### 1 病例资料

患者男性, 69岁, 有吸烟史, 2017-09-08体检查胸片提示左下肺肿块, 2017-09-12复查胸部CT同样提示左下肺肿块, 2017-09-19进行术前肿瘤标志物检测: 糖基抗原 19-9为11.85 U/ml, 糖基抗原 125为19.92 U/ml, 神经元特异性烯醇酶为18.52 ng/ml, 癌胚抗原为1.75 μg/L, 细胞角蛋白为1.82 ng/ml。2017-09-25在全麻下行胸腔镜左下肺楔形切除术、左侧肋间神经封闭术和左侧胸膜粘连烙断术。术后病理常规报告结果: 肿物大小为3.5 cm×2.2 cm, 未见明确脉管及神经累犯, 未见胸膜累犯, 切缘未见癌。左下肺结节IHC结果为CK(+), Vimentin(+), CK7(部分+), CK5/6(部分+), P63(-), TTF-1(-), P40(-), S-100(-), SMA(-), CD34(-), ALK(-), Calretinin(-)。左胸壁送检组织初步考虑为恶性肿瘤, 病变考虑为肺肉瘤样癌(pulmonary sarcomatoid carcinoma, PSC)。综合诊断为左下PSC胸壁转移(T2NxM1 IVA期)、慢性阻塞性肺病、冠心病和前列腺增生。2017-09-26复查胸片, 结果显示, 左下肺部分切除术后改变, 左侧少量气胸; 左肺渗出, 左侧少量胸腔积液。2017-10-19用二代测序(next generation sequencing, NGS)技术对术后组织进行基因检测, 发现组织中KRAS pG12C突变丰度为13.58%, TMB为9.95 muts/Mb (Rank为54.51%)。免疫组化(克隆号为SP142)检测肿瘤组织中肿瘤细胞PD-L1表达为80%, 强阳性, 同时检测了MLH1、MSH2、MSH6和PMS2等4种错配修复(mismatch Repair, MMR)蛋白, 均为阳性, MMR完整, 微卫星稳定。此外用多重IHC分析肿瘤免疫微环境, 结果(图1)显示, CD8<sup>+</sup>T细胞占比达4.46%, 为PD-1单抗治疗应答型(TIME-II型)。

2018-02-09复查胸部CT检查, 结果显示: 左肺下叶术后改变; 左侧侧胸壁、前上纵膈及胸11-12层面脊柱左旁多发肿块较前稍增大, 较大者约6.5 cm×4.6 cm(位于前上纵膈内), 平扫密度欠均匀, CT值约28

HU, 考虑为肿瘤转移。纵膈内、锁骨上窝多发小淋巴结同前。慢性支气管炎、肺气肿, 双肺尖少许陈旧病灶。左肺下叶及左肺斜裂旁小结节同前。左侧胸腔少量积液同前, 左侧少量气胸已基本吸收(图2)。本次复查考虑患者肿瘤复发进展。



采用图像分析软件进行半定量统计分析。绿色: CD8<sup>+</sup>T细胞, 占比为4.46%; 青色: CD68<sup>+</sup>巨噬细胞, 占比为0.82%; 粉红色: PD-1<sup>+</sup>细胞, 占比为1.20%

图1 多重IHC病理检测肿瘤区域免疫微环境(×200)

2018-02-11开始行化疗联合免疫治疗。400 mg卡铂和120 mg多西他赛静脉滴注方案化疗, 联合3 mg/kg纳武单抗静脉滴注方案免疫治疗, 共进行了5次同方案治疗, 其它4次时间为2018-03-07、2018-04-05、2018-05-05和2018-06-04。

2018-06-03胸部CT检查结果显示: 左肺下叶术后改变; 左侧侧胸壁、前上纵膈及胸11~12层面脊柱左旁病灶较前缩小; 其中前上纵膈病灶内出现空洞, 空洞较前缩小。慢性支气管炎、肺气肿, 双肺尖少许陈旧病灶; 左肺下叶及左肺斜裂旁小结节同前; 主动

【作者简介】 彭彬(1986-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事普胸外科及胸部肿瘤的临床综合治疗, E-mail: 183672297@qq.com

【通信作者】 洪英财(HONG Yingcai, corresponding author), 男, 博士, 主任医师, 主要从事胸部肿瘤外科的临床治疗及基础研究, E-mail: sumsinty1@163.com

脉、冠状动脉粥样硬化。头颅CT平扫未见异常; 附见右侧上颌窦囊肿。考虑患者化疗及免疫治疗有效, 于2018-07-05、2018-08-22和2018-10-08行120 mg多西他赛静脉滴注方案化疗, 及3 mg/kg纳武单抗静脉滴注方案免疫治疗, 共进行了3次治疗。2018-10-09胸部CT检查结果显示: 左肺下叶术后改变; 左侧侧胸壁、前上纵膈及脊柱左旁病灶消失。慢性支气管炎、肺气肿, 双肺少许纤维、陈旧病灶大致同前; 左肺下叶及左肺斜裂旁小结节同前; 主动脉、冠状动脉粥样硬化。头颅CT平扫未见异常; 附见右侧上颌

窦囊肿。考虑患者达到CR, 于2018-12-05和2019-02-04给予3 mg/kg纳武单抗静脉滴注免疫治疗。2019年2月14日头颅及胸部CT平扫结果显示: 头颅未见明显异常; 附见右侧上颌窦囊肿; 左肺下叶术后改变; 左肺上叶新发感染; 慢性支气管炎、肺气肿, 双肺少许纤维、陈旧病灶大致同前; 左肺下叶及左肺斜裂旁小结节同前; 主动脉、冠状动脉粥样硬化(图3)。患者脊柱、胸壁和纵膈等转移部位肿瘤完全消失, 考虑患者达到CR。至本文发表时患者状态良好, 无不良反应产生。

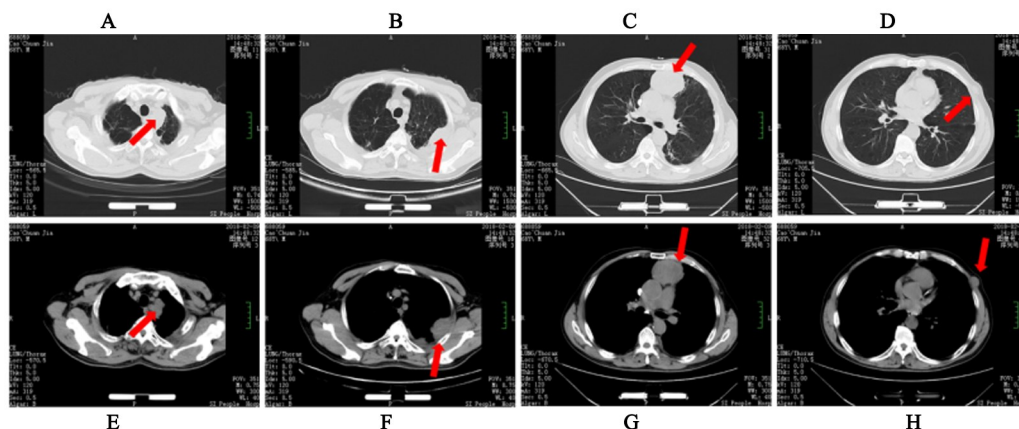


图2 患者2018-02-09接受纳武单抗联合化疗治疗前左下PSC复发胸壁转移CT影像

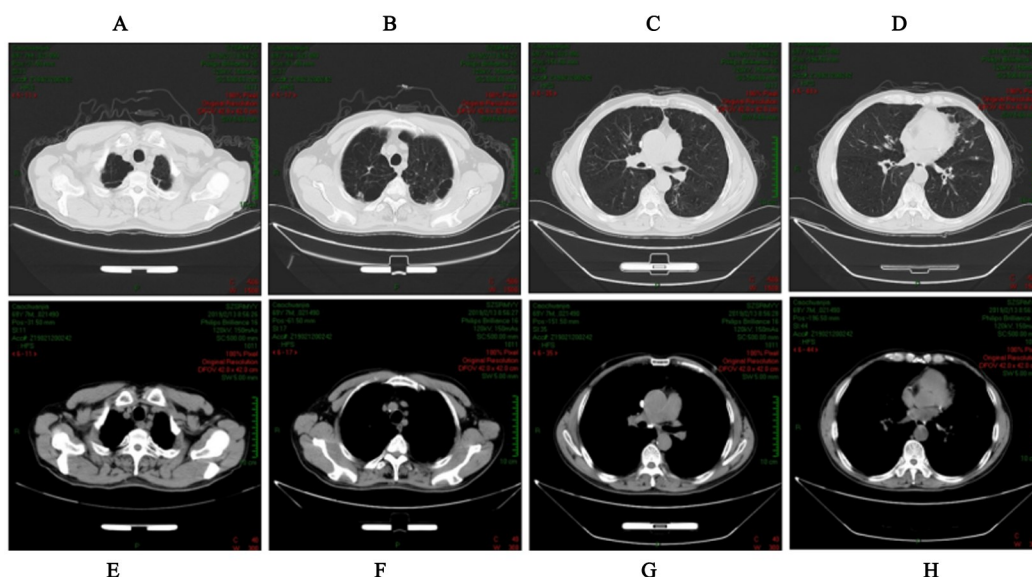


图3 患者2018-02-09接受纳武单抗联合化疗治疗后脊柱、胸壁和纵膈部位CT影像

## 2 讨论

PSC 是一类罕见的进展迅速、分化差的NSCLC, 伴有肉瘤样分化(梭形细胞和/或巨细胞)或肉瘤成分, 约占所有肺癌的0.1%~0.4%<sup>[1-3]</sup>。根据2015年WHO分类, 将PSC分为多形性癌、梭形细胞

癌、巨细胞癌、癌肉瘤和成肺细胞癌等5个亚型<sup>[4]</sup>。PSC治疗手段有限, 预后差, 对放化疗不敏感, 早期以手术治疗为主。PSC高表达PD-L1、高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB), 可选择免疫治疗。SCHROCK等<sup>[5]</sup>利用全基因组测序(comprehensive genomic profiling, CGP)分析125例PSC发现, 基因突变

类型包括 74% TP53、34% KRAS、13.6% MET、8.8% EGFR、7.2% BRAF、1.6% HER2 和 0.8% RET, 为靶向或免疫治疗的应用提供依据, 也为其他部位起源的肉瘤样癌提供精准治疗参考。此外有研究<sup>[6]</sup>表明, 肿瘤免疫微环境与免疫检查点药物的疗效相关, 浸润性 CD8<sup>+</sup> T 细胞可以作为预测免疫检查点药物疗效的标志物。SALATI 等<sup>[7]</sup>报道 1 例纳武单抗治疗脑转移 PSC, 脑转移灶完全消失, 其它病灶获部分缓解, 该患者肿瘤细胞和免疫细胞均高表达 PD-L1。KRAS 基因突变能够上调肺腺癌 PD-L1 的表达, 影响肿瘤预后, 总体上, PSC 的基因特征接近腺癌而不是鳞癌<sup>[8-9]</sup>。另外, 肿瘤免疫微环境中一定量的浸润性免疫细胞使得 PSC 患者能够从纳武单抗治疗中获益。

目前关于 PSC 免疫治疗仅有少量病例报道。本例采用 NGS 检测肿瘤基因变异, 结果显示发生 KRAS pG12C 突变, 为免疫治疗正向基因; 免疫组化检测结果显示, 患者肿瘤细胞高表达 PD-L1, 肿瘤免疫微环境为 TIME-II 型免疫应答型。患者接受卡铂、多西他赛和纳武单抗治疗后获 CR。提示采用多维和精准的 NGS 和免疫技术检测可为 PSC 靶向治疗和免疫治疗提供依据, 对 PSC 患者的免疫治疗有一定的指导意义。

[关键词] 肺肉瘤样癌; 免疫治疗; 二代测序 免疫微环境

[中图分类号] R734.2; R730.51 [文献标识码] D

[文章编号] 1007-385X(2019)08-0925-03

#### [参 考 文 献]

- [1] UNG M, ROUQUETTE I, FILLERON T, et al. Characteristics and clinical outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(5): 391-397. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.03.001.
- [2] HUANG S Y, SHEN S J, LI X Y. Pulmonary sarcomatoid carcino-

ma: a clinicopathologic study and prognostic analysis of 51 cases[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11: 252[2019-06-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850921/>. DOI:10.1186/1477-7819-11-252.

- [3] BRAMBILLA E, TRAVIS W D, COLBY T V, et al. The new world health organization classification of lung tumours[J]. Eur Respir J, 2001, 18(6): 1059-1068.
- [4] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, BURKE A P, et al. Introduction to the 2015 world health organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1240-1242. DOI:10.1097/JTO.0000000000000663.
- [5] SCHROCK A B, LI S D, FRAMPTON G M, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinomas commonly harbor either potentially targetable genomic alterations or high tumor mutational burden as observed by comprehensive genomic profiling[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(6): 932-942. DOI:10.1016/j.jtho.2017.03.005.
- [6] FUMET J D, RICHARD C, LEDYS F, et al. Prognostic and predictive role of CD8 and PD-L1 determination in lung tumor tissue of patients under anti-PD-1 therapy[J]. Br J Cancer, 2018, 119(8): 950-960. DOI:10.1038/s41416-018-0220-9.
- [7] SALATI M, BALDESSARI C, CALABRESE F, et al. Nivolumab-induced impressive response of refractory pulmonary sarcomatoid carcinoma with brain metastasis[J]. Case Rep Oncol, 2018, 11(3): 615-621. DOI:10.1159/000492666.
- [8] CHEN N, FANG W F, LIN Z, et al. KRAS mutation-induced upregulation of PD-L1 mediates immune escape in human lung adenocarcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(9): 1175-1187. DOI:10.1007/s00262-017-2005-z.
- [9] SHUM E, STUART M, BORCZUK A, et al. Recent advances in the management of pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10(4): 407-416. DOI: 10.1586/17476348.2016.1157475.

[收稿日期] 2019-07-04

[修回日期] 2019-07-25

[本文编辑] 黄静怡