

肺肉瘤样癌精准治疗研究进展

高芝兰¹, 郑琪², 白杰², 孙尚莹¹, 张科宇¹, 赵征²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710068; 2. 西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院内一科, 陕西 西安 710061

摘要: 肺肉瘤样癌是一种罕见的非小细胞肺癌, 症状隐匿, 侵袭性强, 传统治疗手段疗效欠佳, 预后较差。近年来, 基于分子分型、液体活检技术的发展, 对肺肉瘤样癌的分子生物学特点有了较为深刻的认识, 新型的分子靶向和免疫治疗药物的问世, 使其临床疗效得到了明显的提高。本文回顾了肺肉瘤样癌的研究进展, 特别是有关分子靶向治疗和免疫治疗的新进展, 以期临床治疗提供参考。

关键词: 肺肉瘤样癌; 分子靶向治疗; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤突变负荷; 酪氨酸激酶抑制剂; 非小细胞肺癌

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)06-0810-07

Research progress in precision treatment of pulmonary sarcomatoid carcinoma

GAO Zhilan*, ZHENG Qi, BAI Jie, SUN Shangying, ZHANG Keyu, ZHAO Zheng

* Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710068, China

Corresponding author: ZHAO Zheng, E-mail: 762197768@qq.com

Abstract: Pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) is a kind of rare non-small cell lung cancer (NSCLC) with insidious symptoms, strong invasiveness, insensitiveness to traditional treatments and poor prognosis. With the development of molecular typing and liquid biopsy techniques in recent years, the molecular biological characteristics of PSC have been understood deeply. Furthermore, the clinical efficacy has been significantly improved owing to novel molecular targeting therapeutic and immunotherapeutic agents. Based on the recent advances in the management of PSC, this article especially focuses on the progress on molecular targeted therapy and immunotherapy in order to provide some reference for clinical practice.

Keywords: Pulmonary sarcomatoid carcinoma; Molecular targeted therapy; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Tumor mutation burden; Tyrosine kinase inhibitor; Non-small cell lung cancer

Fund program: Supported by Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program(2021JM-582)

肺癌是全球发病率第二、死亡率最高的恶性肿瘤, 在中国的发病率和死亡率均位居首位^[1]。肺肉瘤样癌 (pulmonary sarcomatoid carcinoma, PSC) 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中罕见的病理类型, 仅占 0.1%~0.4%^[2]。该癌种发病隐匿, 侵袭性强, 对传统的放疗化疗敏感性差。患者预后较差, 生存期明显短于其他类型的 NSCLC, 甚至被称为“肺癌之王”。

1 分子病理特征

1864年Virchow最早提出“肉瘤样癌”的概念。PSC是一种既包括肉瘤(源自间叶组织)成分, 又包括癌(源自上皮组织)成分的混合型恶性肿瘤。2015年WHO将PSC分为五种亚型: 多形性癌(pleomorphic carcinoma, PC)、梭形细胞癌(spindle cell carcinoma, SCC)、巨细胞癌(giant cell carcinoma,

GCC)、癌肉瘤(carcinosarcoma, CS)和肺母细胞瘤(pulmonary blastoma, PB)^[3]。PC包括梭形细胞癌、GCC、鳞状细胞癌、腺癌四种成分, 其中定义NSCLC中梭形细胞和/或巨细胞成分至少占比10%。一项研究利用二代基因测序技术(next generation sequencing, NGS)检测49例患者中74个标本的基因组改变, 71%(35/49)的PC患者发现TP53突变, 27%(13/49)的PC患者存在KRAS突变。值得关注的是, 该实验分析了17例PC患者的上皮和肉瘤样成分的基因组突变情况, 其中65%(11/17)的患者在两种成分中携带相同的突变基因。而肉瘤样成分中仅检测到ARID2、ASPM、NF1和PIK3CG突变, 上皮成分中仅存在EPHB1突变^[4]。另一项研究表明89.6%(112/125)的PC患者的程序性细胞死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)表达阳性, 且80.0%(100/125)呈PD-L1高表达, 故免疫治疗可能使PC患者生存获益^[5]。SCC定义为

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.06.003

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目(2021JM-582)

通信作者: 赵征, E-mail: 762197768@qq.com

出版日期: 2023-06-20

其构成近似全为上皮梭形细胞。有报道称免疫组化中仅 c-MET 基因评分阳性^[6]。但后续报道中发现了 PD-L1 染色阳性、KRAS 突变、TP53 突变及 TP53、KRAS 双突变等情况^[7-8]。GCC 定义为其构成近似全为巨细胞,瘤细胞核多呈大的、分叶状的、异型性,有研究表明所有 GCC 的病例均存在 TP53 突变,无 KRAS 突变^[8]。CS 包含鳞状细胞癌、腺癌、异体肉瘤(如横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤)成分,可见 TP53 突变、KRAS 突变及 PD-L1 表达,预示着免疫及靶向治疗的可行性及有效性^[9]。PB 是一种含有原始上皮成分的胎儿腺癌(低级别、高级别、完全分化)和间充质原基的罕见肿瘤,利用 NGS 可检测其肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)高表达^[10],利用免疫组化(IHC)显示 CK-5/6、CK-7、CD56、结蛋白(Desmin)、波形蛋白(Vimentin)均为阳性^[11]。这五种亚型中,癌肉瘤及肺母细胞瘤利用常规病理检查难以诊断^[12]。

PSC 可通过手术或穿刺获得病理标本,后利用组织学和免疫组织化学检查进行诊断^[13]。上皮细胞和间皮细胞的免疫标记有助于其鉴别诊断。上皮细胞有关标志物有上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、细胞角质蛋白(cytokeratin, CK)、甲状腺转录因子 1(thyroid transcription factor 1, TTF-1)、抗细胞角质蛋白单克隆抗体(anti-pan cytokeratin antibody, AE1/AE3)、p40、嗜铬粒蛋白 A 等。间皮或间充质有关标志物有结蛋白、波形蛋白等^[14]。另外,NGS 可精确描绘 PSC 的基因组图谱,确定潜在驱动基因,从而从分子层面辅助确诊 PSC,精准药物选择^[15],其疗效可采用 IHC、TMB、肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)等方法进行评估。

2 治疗

2.1 分子靶向治疗 中国罕见肿瘤基因组分析,位列前 3 位的靶向突变基因为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、KIT、CDKN2A^[16]。国内人群 PSC 最常见突变基因为 KRAS(24%)、MET(12%)和 EGFR(10%),最常见的抑癌基因为 P53(74%)^[8]。除上述常见的突变基因外,高加索 PSC 人群还可见 PIK3CA、CDKN2A、PTEN 等突变基因,考虑可能与种族异质性有关^[17]。除上述单基因突变外,笔者注意到部分 PSC 患者存在如 TP53 联合 KRAS、ALK 联合 KRAS、ALK 联合 MET、EGFR 联合 KRAS、EGFR 联合 MET 突变等双基因突变的情况,可能与细胞信号转导通路交联息息相关,目前针对该类患者药物选择的临床研究稀缺。

2.1.1 TP53 突变 P53 基因是人体最常见的抑癌基因,p53 蛋白促进了 Mdm2 的合成的同时,Mdm2 负反馈促进 p53 降解,使得 p53 分子合成后可迅速降解,p53 蛋白在正常细胞中可维持较低的水平。大多数 p53 基因突变,导致 p53 蛋白丧失转录激活能力,进而 p53 基因不能诱导 Mdm2 的转录及蛋白质合成,可以通过免疫染色方法检测到逃脱降解的 p53 蛋白。Terra 等^[18]研究发现,72%(24/33)的 PSC 患者至少有一种基因异常,TP53 突变率为 58%(19/33),KRAS 突变率为 30%(10/33),TP53 突变中 32%(6/19)同时发生 KRAS 突变。

在 3 例 TP53 突变的晚期 NSCLC 病例中,患者应用抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)安罗替尼(anlotinib)可部分获益,无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为 8 个月、6.5 个月和 5 个月^[19]。该药亦在部分晚期 PSC 个案中获得良好疗效^[20]。一项研究表明 TP53 突变与否对患者总生存期(overall survival, OS)无明显影响,17.2%(10/58)的 PSC 人群同时伴有 TP53、KRAS 突变,其中 50%(5/10)的双突变患者 TMB > 10 个突变/Mb,提示该人群可能从免疫治疗中获益^[8]。近年来,我国报道了首例替雷利珠单抗(tislelizumab)联合安罗替尼治疗 TP53 突变 PSC 患者的成功案例,患者肺部病灶近似完全缓解,PFS 约为 24 个月^[21]。抗血管生成药物联合免疫药物开启了 PSC 患者药物选择的新大门,二者改善肿瘤微环境的同时增强免疫,其疗效相辅相成,协同共进。但目前国内外针对肺癌 TP53 突变的分子靶向药物仍处于临床研究阶段,无药物获批上市。

2.1.2 EGFR 突变 EGFR-TKI 在伴 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者中表现出显著的治疗效果,但在 PSC 患者中 EGFR 突变情况,国内外报道不一,治疗效果仍需进一步研究。一项研究在 15 867 例 NSCLC 中发现 125 例 PSC 患者,仅 8.8%(11/125)存在 EGFR 突变^[17]。另一项对 32 例中国 PSC 患者 NGS 分析表明,EGFR 突变率为 28%,且大多为罕见突变(包括 D1014G、V845M、G485S、K757R、G724S 和 L861Q),其中 2 例 L858R 突变,1 例 19 外显子缺失(19del)。同时发现了 3 例 PSC 患者 EGFR、KRAS 双突变、1 例 PSC 患者 EGFR、MET 双突变^[22]。

EGFR-TKI 治疗 PSC 的文献多为个案报道。1 例放、化疗治疗后远处转移的 PSC 患者,分子检测出 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变,服用厄洛替尼(erlotinib)治疗后 PFS 为 6.0 个月^[23]。另 1 例伴 EGFR 19 外显子缺失突变且术后复发的 PSC 患者,使用吉非替尼(gefitinib)后疾病完全缓解^[24]。还有 1 例 PSC 患者,同时伴有 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变和 MET 扩增,联合应用双靶向抑制剂吉非替尼和克唑替尼(crizotinib),肿瘤明显缩小,患者不良反应轻微^[25]。

研究发现,6%~12%的 NSCLC 发现 EGFR 20 外显子插入突变(EGFR exon 20 insertion mutation, EGFR ex20ins),此突变对 EGFR-TKIs 治疗不敏感。而莫博替尼(mobocertinib)应用于 EGFR ex20ins NSCLC 患者中,不可逆的抑制肿瘤生长,患者耐受性良好^[26]。目前有关 PSC 伴有 EGFR ex20ins 的临床研究较少,主要参照 NSCLC 治疗指南给予相应的分子靶向药物治疗。

2.1.3 KRAS 突变 RAS 基因错义突变中 KRAS(85%)最为常见^[27]。KRAS 密码子 12/13 突变在总 PSC 队列中占 43.4%,在有腺癌成分的 PSC 中占 46.6%^[28]。2018 年首次报道作用于血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor 2, VEGFR-2)的 TKI 阿帕替尼(apatinib)成功治疗 PSC 患者的案例。阿帕替尼治疗 5 d 后,该患者咯血症状消失,胸闷症状缓解。10 d 后恢复正常呼吸。14.0 个月肿瘤消失^[29]。现已有证据表明阿帕替尼治疗 KRAS 突变的晚期肺腺癌患者疗效良

好,但该反应的确切机制仍需探究^[30]。美国食品药品监督管理局已批准索托拉西布(sotorasib)上市,用于伴KRAS G12C突变的NSCLC患者的治疗。G12C是PSC KRAS突变中最常见的亚型(43%),其次是KRAS G13和Q61^[8]。在124例NSCLC患者的临床研究中,索托拉西布治疗后患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为37.1%(46/124),疾病控制率(disease control rate, DCR)为80.6%(100/124),中位PFS为6.8个月^[31]。但目前暂无索托拉西布治疗KRAS G12C突变PSC的临床研究,须进一步探索其有效性和安全性。目前,仅报道了1例KRAS突变和EML4-ALK融合共存的晚期PSC案例,先后应用化疗和克唑替尼且治疗疗效均不佳,可能与KRAS突变对克唑替尼的耐药性有关^[32]。Lococo等^[33]证明了43例术后PSC患者的PD-L1表达与TMB显著相关,特别是与KRAS基因突变有关。但上述个案中未检测PD-L1的表达,且晚期PSC疾病进展迅速,亟待免疫检测以精准、个体化治疗PSC患者。

2.1.4 ALK 突变 ALK融合突变在NSCLC中的发生率为5%~7%,与NSCLC结果相似,中国PSC人群的ALK重排发生率为3.5%,更易出现在年轻、不吸烟的患者中^[34]。鉴于ALK融合突变患者对于ALK-TKIs的良好疗效,一旦PSC患者发现ALK融合突变,一般推荐使用ALK抑制剂。目前ALK抑制剂治疗PSC的研究较少,主要为个案报道。2021年*Lung Cancer*杂志报道了首例伴新型GPC1-ALK融合的PSC患者,RNA-NGS技术结合荧光原位杂交技术提示该患者可能会从ALK-TKI中获益,该融合基因的发现也为靶向治疗提供全新角度^[35]。小样本临床研究对84例PSC患者进行ALK融合基因检测,9例ALK阳性患者应用ALK-TKI克唑替尼治疗后,1例完全缓解,6例部分缓解,2例疾病稳定。与ALK融合基因阴性的患者相比,该药可显著延长阳性患者的OS,ALK融合基因阳性的患者1、3年内生存率均为100%(9/9)^[36]。蔡燕飞等^[37]在11例EGFR基因与棘皮动物微管相关样蛋白4-间变性淋巴瘤激酶(echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK)融合基因双突变的NSCLC患者中,PSC占2例,50%以上的靶向耐药与EGFR T790M突变有关,双突变患者对EGFR-TKI及ALK抑制剂反应性不同,可能与基因突变的负荷量、EGFR和ALK蛋白磷酸化水平有关,即对EGFR基因相对敏感的患者,EGFR蛋白磷酸化水平显著高于ALK。个案报道中,克唑替尼治疗EML4-ALK基因重排的1例晚期PSC的OS为7.0个月^[38]。另1例伴EML4-ALK、PD-L1高表达的PSC患者,接受帕博利珠单抗(pembrolizumab)免疫治疗21个周期后预后良好^[39]。

2.1.5 MET 突变 原癌基因MET突变包括14外显子跳跃突变、基因扩增等,其编码的c-MET蛋白与配体结合后,MET通路异常激活,促进肿瘤的发展^[40]。DNA-RNA-NGS检测证实伴MET14外显子跳跃突变阳性的PSC患者疾病复发时间短于阴性患者^[41]。有数据显示,9%(4/46)的中国PSC伴MET14外显子跳跃突变,较阴性患者中位OS显著延长(35.0个月 vs 27.0个月)^[42]。近年来,MET 14外显子跳跃突变或扩

增已成为临床研究热点。

2015年Paik等^[43]首次报道针对MET14外显子点突变的IV期肺腺癌患者靶向治疗的反应性。同年,Jenkins等^[44]研究克唑替尼对化疗耐药、广泛转移伴MET14外显子跳跃突变的肺腺癌患者产生良好的临床反应。次年,克唑替尼的有效性在Schrock等^[45]研究中得到了印证,从11205例肺癌中筛选出298例伴MET14外显子跳跃突变的NSCLC患者,其中8例为PSC,3例伴MET扩增,2例临床疗效达到了完全缓解。近年,Gu等^[46]发现1例伴MET14外显子跳跃突变的PSC患者接受克唑替尼后,PFS短且很快产生耐药,改用免疫联合化疗后PFS达15.0个月,PFS的延长可能与PD-L1扩增的产生有关。另一项研究发现1例伴MET14外显子跳跃突变、PIK3CA体细胞双突变的PSC患者,其治疗途径需要同时抑制MET和PIK3CA通路。基础研究表示小干扰RNA(siRNA)对MET的沉默和克唑替尼对MET的抑制影响了细胞活力,减少了肺腺鳞H596细胞系(同时伴有MET14外显子跳跃和PIK3CA突变)中下游丝/苏氨酸蛋白激酶和丝裂原活化蛋白激酶的激活^[47]。此外,16.3%(16/98)的PSC中发现MET、ALK共扩增的情况,二者协同激活下游信号传导,其发病机制有望深入研究,为临床用药夯实根基^[48]。

卡马替尼(capmatinib)在未接受治疗的、MET14外显子跳跃突变和基因拷贝数高的晚期NSCLC患者中,治疗疗效显著且毒性反应低^[49]。一项全球II期研究(GEOMETRY mono-1)中分别对MET基因和治疗方式进行分层,探究卡马替尼的有效性和安全性。在MET14外显子跳跃突变的NSCLC患者中,一线治疗组1例部分缓解,另1例病情稳定。在二/三线组中PFS为4.70个月。在MET基因拷贝数 ≥ 10 的日本NSCLC患者中,一线治疗组对比二/三线治疗组ORR分别为100%(2/2)、45.5%(5/11),缓解持续时间(duration of response, DOR)分别为8.2个月和8.3个月,证明该靶向药物对患者治疗有效且耐受良好^[50]。此外,在152例MET14外显子跳跃突变的NSCLC患者,PSC占比为1.1%,特泊替尼(tepotinib)治疗后总体ORR为44.7%,DCR为72.5%,最常见的不良反应为外周水肿、恶心和腹泻,其安全性可控^[51]。目前,卡马替尼、特泊替尼在我国尚未上市,缺乏中国人群的临床验证。

2019年报道了首例应用赛沃替尼(savolitinib)治疗的MET 14外显子跳跃突变PSC患者。随后在一项多中心、单臂、开放的临床研究中,70例MET 14外显子跳跃突变的NSCLC中PSC占比为37.5%,入组患者在至少一线治疗后疾病进展或不耐受的情况下接受赛沃替尼治疗,61例DCR为93.4%,PSC患者人群总体PFS ≥ 6.0 个月^[52]。2021年国家药品监督管理局批准赛沃替尼,用于治疗铂类化疗后进展或无法耐受的MET 14外显子跳跃突变的转移性NSCLC。

2.2 免疫治疗 免疫检查点分子包括程序性细胞死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)、PD-L1及细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)。PD-L1和PD-1结合可介导免疫逃逸,现免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)已经成为驱动基

因阴性晚期 NSCLC 的重要治疗手段之一,纳武利尤单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗(atenzolizumab)等进口药物和特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗等国产药物相继上市,有望用于晚期 PSC 的治疗。

有研究表明,PSC 人群中的 PD-L1 表达水平较 NSCLC 高,约 75% (36/48) 的 PSC 患者可检测到高水平表达的 PD-L1^[53-54]。与肺腺癌相比,PSC 的肉瘤成分中的 TMB 显著升高且 PD-L1 表达量高(TPS \geq 50%),此研究亦对肉瘤和癌性两种成分展开了遗传研究,虽然两种成分与 TMB、突变基因患病率差异无统计学意义,但对 PSC 基因组的起源有了更精准的认识,也在一定程度上说明 ICI 应用于 PSC 较 NSCLC 的临床获益机率更大^[55]。

Dombldes 等^[56]分析 37 例 PSC 患者,吸烟的中老年男性居多,其中 36 例 PD-L1 表达阳性且中位表达率为 70%,最初接受含铂化疗效果不佳,ORR 为 29.7%。应用 ICI(部分接受纳武利尤单抗)后 ORR 为 40.5%,OS 为 12.7 个月。该研究证明,TMB 与生存率存在相关性,87.5% 的 PSC 患者显示高 TMB(每 Mb 存在 10 个以上突变),高 TMB 组人群较低 TMB 人群的中位 OS 显著延长(18.0 个月 vs 1.8 个月)。故纳武利尤单抗治疗 PSC 有一定程度的疗效^[57],但在肺多形性癌的患者中即使 PD-L1 高表达,该药也未达到良好的预后效果,可能与肿瘤微环境改变、TMB 变化有关^[58]。KEYNOTE-010 研究指出,大部分 PD-L1 阳性 PSC 患者伴有 KRAS 突变,PD-L1 表达情况与病理侵袭性、患者的 OS、PFS 有关。在晚期 NSCLC 中 28% (633/2 222) 人群的 PD-L1 表达率为 50%,帕博利珠单抗免疫治疗组较化疗组中位 OS 显著延长^[59]。帕博利珠单抗的有效性在 1 例 III a 期(T4N1M0)的 PSC 患者中得到了证实,5 个治疗周期(21 d 为 1 个周期)后胸部 CT 报肿瘤大小减少 80% 以上,入院后 14 个月患者无明显不良反应^[60]。Schrock 等^[17]分析 125 例 PSC 的中位 TMB 为 8.1 个突变/Mb,77% 的病例呈中度或高度 TMB。其中 1 例中年男性患者肺活检 TMB 高达 31 个突变/Mb,PD-L1 TPS 为 80%,应用帕博利珠单抗治疗超过 10 个月,疗效达部分缓解。但在中国学者宋忠全等^[61]的案例报告中,帕博利珠单抗治疗 PSC 后即出现超进展,考虑 MDM2 基因扩增、EGFR 突变、衍生中性粒细胞/淋巴细胞比值、肺免疫预后指数(lung immune prognostic index, LIPI)评分低等多因素作用的结果。单药免疫检查点抑制剂治疗 PSC 缺少大型临床研究,文献多以个案报道为主。

双药免疫治疗 PSC 也有小样本的研究报道。Kim 等^[62]研究中,18 例复发或转移性的 PSC 患者接受 PD-L1 抑制剂量伐利尤单抗(durvalumab)联合 CTLA-4 抑制剂替西木单抗(tremelimumab)治疗。其中,64% 的患者 PD-L1 呈高表达,15 例评估的 ORR 为 26.7%,mPFS 为 5.9 个月,OS 为 15.4 个月。14 例进行外周血淋巴细胞亚群分析,发现疾病缓解或病情稳定 6.0 个月以上的 PSC 患者 CD8⁺T 细胞比例偏高。此项前瞻性研究提示双免治疗 PSC 有效,但研究样本量小,需要进一步开展前瞻性、大样本、随机对照研究。

ICI 联合治疗对 PSC 具有一定疗效。研究表明,在 PD-L1

表达率为 60%、TMB 为 13.29 个突变/Mb 的 PSC 患者中,小剂量紫杉醇(白蛋白结合型;100 mg, d1, d8)联合信迪利单抗(200 mg, d1)共 5 个周期(21 d 为 1 个周期),PFS 达 10.5 个月,疗效评价近似完全缓解。对有多重基础疾病的 PSC 患者,低剂量化疗联合免疫治疗的不良反应小且疗效甚佳^[63]。在伴 KRAS G12C 突变且 PD-L1 表达率为 50% 的 PSC 患者中,给予安罗替尼后疾病进展,特瑞普利单抗联合胸部放疗,CT 提示肿块明显缩小且疗效评价为部分缓解。此为第一例 PSC 患者应用特瑞普利单抗生存获益的案例,患者至报道时状态良好,免疫联合放疗为 PSC 提供了一种新的方案^[64]。安罗替尼联合纳武利尤单抗一线治疗晚期 PSC,8 周疗效可达部分缓解^[65]。IMpower150 研究证实,贝伐珠单抗、化疗(卡铂、紫杉醇)、阿替利珠单抗三联用药可显著改善非鳞 NSCLC 患者的 PFS 和 OS^[66]。进而,阿替利珠单抗、卡铂、紫杉醇、贝伐珠单抗的四药联合方案可成为晚期 PSC 的有效治疗选择之一^[67]。

3 预后

临床筛查和评估 PSC 患者的预后常用中文版的生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30。预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)^[68]和 TNM 分期是 PSC 患者 OS 的强预测因子,PNI \geq 49.4 的患者可受益于术后化疗及靶向治疗。也可通过患者血浆中生物标志物循环肿瘤 DNA 水平监测放疗、化疗以及手术切除效果。另一项综合参数(systemic inflammation-immune index, SII)基于术前淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数指标,有助于评估预后、识别术后患者复发风险^[69]。Yang 等^[70]利用 TTF-1 和 P40 免疫组化染色将 56 例 PSC 分为三个亚型:TTF-1 阳性组,P40 阳性组,双阴性组。其中,TTF-1 阳性组和 P40 阳性组的分别倾向于肺腺癌和肺鳞癌。三种亚型均可检测到 TP53 突变,常见的致癌基因 EGFR, KRAS 和 BRAF 仅出现在 TTF-1 阳性组和双阴性组中,MET 14 号外显子跳跃突变常发生在双阴性组。该分型方法为 PSC 的精确治疗提供线索。不论是生命质量测定量表、PNI、TNM 分期,还是循环肿瘤 DNA、SII 及 TTF-1 和 P40 免疫组化染色新分型等指标的支持,亦或是定期的影像学复查,均可从不同角度研究 PSC 患者的预后情况,监测靶向和免疫的治疗效果,改善患者的生活质量。

4 结语

PSC 是 NSCLC 中罕见的病理类型,其临床特点、分子生物学特征不同于其他 NSCLC,该癌种恶性程度高,放疗不敏感,预后差。并非所有的 PSC 患者均需应用靶向及免疫治疗,但通过组织病理学结合分子病理学技术方法,可精准分析 PSC 的分子病理特征,指导临床个体化用药,有望提高 PSC 患者的疗效,改善患者的预后,为后续大型临床研究提供依据。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020:

- GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, 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.
- [3] Travis WD. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243–1260.
- [4] Nagano M, Kohsaka S, Hayashi T, et al. Comprehensive molecular profiling of pulmonary pleomorphic carcinoma [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2021, 5(1): 57.
- [5] Lee JY. Outstanding clinical efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors for pulmonary pleomorphic carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 132: 150–158.
- [6] Vieira T. Blood vessel invasion is a major feature and a factor of poor prognosis in sarcomatoid carcinoma of the lung [J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2): 276–281.
- [7] Rossi G, Nossèir S, Jocollé G, et al. Infarct-like spindle cell carcinoma of the lung: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 4 cases [J]. *Int J Surg Pathol*, 2020, 28(6): 616–623.
- [8] Zhou F. The genomic and immunologic profiles of pure pulmonary sarcomatoid carcinoma in Chinese patients [J]. *Lung Cancer*, 2021, 153: 66–72.
- [9] Cen Y, Huang Z, Ren J, et al. The characteristic of tumor immune microenvironment in pulmonary carcinosarcoma [J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(5): 323–331.
- [10] Kim K, Gupta S, Gupta S, et al. Incidental early diagnosis of biphasic pulmonary blastoma in a patient with history of stage IV lung adenocarcinoma [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(10): 3029–3033.
- [11] Budzik MP, Panek G, Bińkowska M, et al. Pulmonary blastoma in a pregnant woman: a case report and brief review of the literature [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 8.
- [12] Baldovini C, Rossi G, Ciarrocchi A. Approaches to tumor classification in pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2019, 10: 131–149.
- [13] Weissferdt A, Kalhor N, Rodriguez Canales J, et al. Spindle cell and pleomorphic (“sarcomatoid”) carcinomas of the lung: an immunohistochemical analysis of 86 cases [J]. *Hum Pathol*, 2017, 59: 1–9.
- [14] Osmani L. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52: 103–109.
- [15] Li X, Wang D, Zhao QC, et al. Clinical significance and next-generation sequencing of Chinese pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 3947.
- [16] Wang S, Chen R, Tang Y, et al. Comprehensive genomic profiling of rare tumors: routes to targeted therapies [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 536.
- [17] Schrock AB, Li SD, Frampton GM, 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.
- [18] Terra SB, Jang JS, Bi LT, et al. Molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma: analysis of 33 cases [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(8): 824–831.
- [19] Fang S, Cheng W, Zhang M, et al. Association of TP53 mutations with response to anlotinib treatment in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 6645–6650.
- [20] 徐涵,曹雅杰,周宁宁,等.安罗替尼治疗老年晚期肺肉瘤样癌1例 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(10): 1065–1066.
- Xu H, Cao YJ, Zhou NN, et al. Anlotinib in the treatment of advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma in the elderly: 1 case [J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2020, 34(10): 1065–1066.
- [21] Li YF, Zhao XF, Tian Y, et al. Case Report: pulmonary sarcomatoid carcinoma complicating TP53 mutation treated successfully with Tislelizumab combined with Anlotinib—a case report [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 949989.
- [22] Liang X, Li Q, Xu B, et al. Mutation landscape and tumor mutation burden analysis of Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(9): 1061–1068.
- [23] Zou F, Xie G, Ma JA, et al. Epidermal growth factor receptor mutation heterogeneity analysis of pulmonary sarcomatoid carcinoma successfully treated with erlotinib: a case report [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(5): 2239–2243.
- [24] Tamura Y, Fujiwara Y, Yamamoto N, et al. Retrospective analysis of the efficacy of chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma [J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 800.
- [25] Wang X, Cao J, Du W, et al. Response to gefitinib/crizotinib combination in a pulmonary sarcomatoid carcinoma patient harboring concurrent EGFR mutation and MET amplification [J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(7): e04487.
- [26] Gonzalez F, Vincent S, Baker TE, et al. Mobocertinib (TAK-788): a targeted inhibitor of EGFR exon 20 insertion mutants in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1672–1687.
- [27] Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(1): 17–33.
- [28] Mehrad M, Roy S, LaFramboise WA, et al. KRAS mutation is predictive of outcome in patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *Histopathology*, 2018, 73(2): 207–214.
- [29] Li X, He Y, Zhu J, et al. Apatinib-based targeted therapy against pulmonary sarcomatoid carcinoma: a case report and literature review [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(72): 33734–33738.
- [30] Zeng DX, Wang CG, Huang JA, et al. Apatinib in the treatment of advanced lung adenocarcinoma with KRAS mutation [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4269–4272.
- [31] Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with

- KRAS* p. G¹² C mutation [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2371-2381.
- [32] Chen F, Gu Q, Hu C, et al. Poor prognosis of pulmonary sarcomatoid carcinoma with *KRAS* mutation and *ALK* fusion [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3321-3325.
- [33] Lococo F. Inter-relationship between PD-L1 expression and clinicopathological features and driver gene mutations in pulmonary sarcomatoid carcinomas [J]. *Lung Cancer*, 2017, 113: 93-101.
- [34] Chen X, Zhang Y, Lu J, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma with *ALK* rearrangement: frequency, clinical-pathologic characteristics, and response to *ALK* inhibitor [J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(2): 115-120.
- [35] Xiong L, Li X, Chen D, et al. *GPC1-ALK*: a novel *ALK* fusion in a patient with pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2021, 151: 104-105.
- [36] 牛海涛,董平,王佳妮,等.间变淋巴瘤激酶融合基因在肺肉瘤样癌中的表达及治疗分析 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(9): 688-691.
- Niu HT, Dong P, Wang JN, et al. Expression of anaplastic lymphoma kinase fusion gene in patients with lung sarcomatoid carcinoma and treatment analysis [J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(9): 688-691.
- [37] 蔡燕飞,张志培,庞海林,等. EGFR 突变与 *EML4-ALK* 融合共存的非小细胞肺癌的临床病理特征及治疗分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(7): 1274-1276, 1300.
- Cai YF, Zhang ZP, Pang HL, et al. Clinicopathological Features and Therapeutic Analysis of Non-small-cell lung Cancer patients with Concomitant EGFR Mutation and *EML4-ALK* Fusion [J]. *Prog Mod Biomed*, 2019, 19(7): 1274-1276, 1300.
- [38] 刘利,杨农.一例晚期 *ALK* 阳性肺肉瘤样癌的病例报告及文献复习 [J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(3): 376-380.
- Liu L, Yang N. A case report of an advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma with *ALK* positive and literature review [J]. *Anti Tumor Pharm*, 2020, 10(3): 376-380.
- [39] Gendarme S, Matton L, Antoine M, et al. Strong *ALK* and PD-L1 positive IHC expression related *ALK* amplification in an advanced lung sarcomatoid carcinoma: a therapeutic trap? [J]. *Lung Cancer*, 2021, 152: 94-97.
- [40] Recondo G, Che J, Jänne PA, et al. Targeting *MET* dysregulation in cancer [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7): 922-934.
- [41] Li Y. Identification of *MET* exon14 skipping by targeted DNA-and RNA-based next-generation sequencing in pulmonary sarcomatoid carcinomas [J]. *Lung Cancer*, 2018, 122: 113-119.
- [42] Yu Y, Zhang Q, Zhang J, et al. Prevalence of *MET* exon 14 skipping mutation in pulmonary sarcomatoid carcinoma patients without common targetable mutations: a single-institute study [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(4): 909-913.
- [43] Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to *MET* inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring *MET* mutations causing exon 14 skipping [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(8): 842-849.
- [44] Jenkins RW, Oxnard GR, Elkin S, et al. Response to crizotinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring a *MET* splice site mutation [J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(5): e101-e104.
- [45] Schrock AB, Frampton GM, Suh J. Characterization of 298 patients with lung cancer harboring *MET* exon 14 skipping alterations [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1493-1502.
- [46] Gu L, Wei X, Zhang Z, et al. Treatment response to immunotherapy after crizotinib resistance in a patient with pulmonary sarcomatoid carcinoma harboring *MET* exon 14 skipping mutation: a case report [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2022, 16: 11795549211067185.
- [47] Liu X, Jia Y, Stoopler MB, 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.
- [48] Pelosi G, Gasparini P, Conte D, et al. Synergistic activation upon *MET* and *ALK* coamplification sustains targeted therapy in sarcomatoid carcinoma, a deadly subtype of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(5): 718-728.
- [49] Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in *MET* exon 14-mutated or *MET*-amplified non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 944-957.
- [50] Seto T, Ohashi K, Sugawara S, et al. Capmatinib in Japanese patients with *MET* exon 14 skipping-mutated or *MET*-amplified advanced NSCLC: geometry mono-1 study [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(4): 1556-1566.
- [51] Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with *MET* exon 14 skipping NSCLC: outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1117-1126.
- [52] Lu S, Fang J, Li X, 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 Respir Med*, 2021, 9(10): 1154-1164.
- [53] 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.
- [54] Yvarel V, Patoir A, Casteillo F, et al. PD-L1 expression in pleomorphic, spindle cell and giant cell carcinoma of the lung is related to TTF-1, p40 expression and might indicate a worse prognosis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180346.
- [55] Liu X, Wang F, Xu C, et al. Genomic origin and intratumor heterogeneity revealed by sequencing on carcinomatous and sarcomatous components of pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *Oncogene*, 2021, 40(4): 821-832.
- [56] 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.
- [57] Roesel C, Kambartel K, Kopeika U, et al. Lazarus-type tumour response to therapy with nivolumab for sarcomatoid carcinomas of the lung [J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(2): e270-e273.

- [34] Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer: a systematic review [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1049-1054.
- [35] Seung E, Dudek TE, Allen TM, et al. PD-1 blockade in chronically HIV-1-infected humanized mice suppresses viral loads [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77780.
- [36] Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1 Suppl): S71-S83.
- [37] Chen J, Wang XM, Wu XJ, et al. Intrahepatic levels of PD-1/PD-L correlate with liver inflammation in chronic hepatitis B [J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(1): 47-53.
- [38] Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, et al. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: a pilot study [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(5): 900-907.
- [39] Peng GP, Li SP, Wu W, et al. PD-1 upregulation is associated with HBV-specific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients [J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(4): 963-970.
- [40] Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations [J]. *Cancer*, 2017, 123(11): 1904-1911.

收稿日期: 2022-09-26 修回日期: 2022-12-05 编辑: 王娜娜

(上接第 815 页)

- [58] Kanazu M, Uenami T, Yano Y, et al. Case series of pleomorphic carcinomas of the lung treated with nivolumab [J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(6): 724-728.
- [59] Herbst RS Jr, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [60] Cimpeanu E, Ahmed J, Zafar W, et al. Pembrolizumab-emerging treatment of pulmonary sarcomatoid carcinoma: a case report [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(1): 97-102.
- [61] 宋忠全, 郭桂芳, 朱燕梅, 等. 帕博丽珠单抗致肺肉瘤样癌超进展 1 例 [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(1): 150-153.
Song ZQ, Guo GF, Zhu YM, et al. Pembrolizumab causes pulmonary sarcomatoid carcinoma super-progression 1 case [J]. *J Clin Pulm Med*, 2022, 27(1): 150-153.
- [62] Kim M, Keam B, Ock CY, et al. Phase II study of durvalumab and tremelimumab in pulmonary sarcomatoid carcinoma: KCSG-LU16-07 [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(12): 3482-3489.
- [63] 丁雨薇, 翁姗姗, 王永辉, 等. 信迪利单抗联合小剂量化疗有效控制肺肉瘤样癌一例 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(4): 363-366.
Ding YW, Weng SS, Wang YH, et al. A case of sindilimab combined with low-dose chemotherapy effectively controlling pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *J Pract Oncol*, 2022, 37(4): 363-366.
- [64] Jiao YY. Successful treatment of advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma with the PD-1 inhibitor toripalimab: a case report [J]. *Oral Oncol*, 2021, 112: 104992.
- [65] Jin C, Yang B. Dramatic response of pulmonary sarcomatoid carcinoma to nivolumab combined with anlotinib: a case report [J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2): 601-605.
- [66] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [67] Sawatari K, Izumi M, Sone R, et al. A case of PD-L1 negative advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma effectively treated with atezolizumab, carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab [J]. *Respir Med Case Rep*, 2022, 36: 101579.
- [68] Wang Y, Cao Y, Liu J. The role of prognostic nutritional index in the management of pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *Clin Sarcoma Res*, 2020, 10(1): 26.
- [69] Zeng Q, Li J, Sun N, et al. Preoperative systemic immune-inflammation index predicts survival and recurrence in patients with resected primary pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(1): 18-31.
- [70] Yang Z, Tian H, Li L, et al. PSC subtyping based on TTF-1 and p40 expression reveals distinct molecular characteristics and therapeutic strategies [J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(5): 717-729.

收稿日期: 2022-10-31 修回日期: 2022-12-07 编辑: 王宇