

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.038>

## 安罗替尼治疗 1 例晚期肺癌肉瘤病例报道

秦若琰<sup>1</sup>, 黄艾弥<sup>2</sup>, 王韡旻<sup>2</sup>, 顾爱琴<sup>2</sup>

(1. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海 200032; 2. 上海交通大学附属胸科医院呼吸内科, 上海 200030)

**[摘要]** 上海交通大学附属胸科医院收治 1 例晚期肺癌肉瘤患者, 男性, 64 岁, 因“胸闷、气促 1 周”于 2018 年 11 月 8 日入院。患者行姑息术、二线化疗后, 正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)提示术区高代谢结节, 考虑复发, 右侧胸膜多发转移, 右侧肺门淋巴结转移可能, 右侧包裹性积液, 显示疾病进展(progression disease, PD)。三线采用安罗替尼治疗疾病稳定(stable disease, SD), 无进展生存(progression-free survival, PFS)达到 8 个月, 且治疗期间患者耐受性好, 生存质量得以明显改善, 总生存期(overall survival, OS)达到 19 个月。肺癌肉瘤在临床上十分罕见, 治疗方法有限, 预后差, 安罗替尼为晚期肺癌肉瘤提供了一个安全有效的治疗方法。

**[关键词]** 安罗替尼; 晚期; 肺癌肉瘤

## Anlotinib taken for advanced pulmonary carcinosarcoma: A case report

QIN Ruoyan<sup>1</sup>, HUANG Aimi<sup>2</sup>, WANG Weimin<sup>2</sup>, GU Aiqin<sup>2</sup>

(1. Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032;

2. Department of Respiratory Medicine, Thoracic Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

**Abstract** A 64-year-old male with advanced pulmonary carcinosarcoma, was admitted into Shanghai Chest Hospital on November 8, 2018, complaining of chest tightness and shortness of breath for one week. After the patient had undergone palliative surgery and second-line chemotherapy, positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) indicated high metabolic nodules in the operation area, and recurrence was to be considered. Multiple metastases on the right pleura, possible metastases of right hilar lymph nodes and encapsulated pleural effusion suggested progression disease (PD). In the third-line therapy, anlotinib was used for stable disease (SD), and progression-free survival (PFS) was up to 8 months. He was well tolerated during the treatment, and the quality of life was significantly improved. The overall survival (OS) reached 19 months. Pulmonary carcinosarcoma was rare

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-10

通信作者 (Corresponding author): 顾爱琴, Email: [guaiqin11@126.com](mailto:guaiqin11@126.com)

clinically, with limited treatment options and poor prognosis. Anlotinib provided a safe and effective treatment for advanced pulmonary carcinosarcoma.

**Keywords** anlotinib; advanced; pulmonary carcinosarcoma

肺癌肉瘤(pulmonary carcinosarcoma, PCS)是一种由非小细胞肺癌(尤其是鳞癌或腺癌)以及异源性肉瘤成分(如横纹肌肉瘤、软骨肉瘤和骨肉瘤)组成的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,在临床上十分罕见,具有高侵袭性,预后较差的特点。早期以手术治疗为主。晚期治疗方式不统一,包括化疗、抗肿瘤血管新生治疗、免疫治疗等,在治疗过程中不可避免地出现耐药、进展,同时患者往往对后线治疗的耐受程度较差。因此如何为晚期肺癌肉瘤患者选择有效且毒副作用相对较低的治疗药物是目前临床亟待解决的难题。本病例为晚期肺癌肉瘤,采用安罗替尼三线治疗无进展生存(progression-free survival, PFS)达到8个月,且治疗期间安全耐受。

## 1 临床资料

患者男,64岁,因“胸闷、气促1周”于2018年11月8日入院。2018年1月发现患者右上肺占位,于杭州邵逸夫医院行肺穿刺病理检查提示:腺癌,临床分期为c-T2N2M0 IIIa期。2018年2月起行一线培美曲塞+奥沙利铂化疗3次,疗效评价为疾病稳定(stable disease, SD)。2018年5月行右上叶切除术,术后病理为癌肉瘤(腺癌、鳞癌、横纹肌肉瘤成分),多枚胸壁结节(腺癌);淋巴结:11组(3/4),7组见1枚癌结节,R4(12/14);基因检测:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、间质表皮转化因子(mesenchymal to epithelial transition factor, MET)为阴性。患者术后行二线紫杉醇脂质体+顺铂化疗4次,末次化疗时间为2018年8月30日。2018年11月1日患者胸闷、气促明显,复查正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT):术区高代谢结

节,考虑复发,右侧胸膜多发转移,右侧肺门淋巴结转移可能,右侧包裹性积液。2018年11月9日查癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)33.12 ng/mL(↑),胸水B超示右胸水(94 mm×146 mm),内见大量纤维分隔,密集分布,蜂窝状;胸水引流病理(B18-18068):(右胸水包埋)找见小团异型细胞,倾向恶性。诊断为右肺癌肉瘤,腺癌、横纹肌肉瘤、鳞癌混合型。右肺上叶切除术后,s-T2N2M1(胸壁),r-T2N2M1(胸膜)IV期,功能状态评分(performance status, PS)3分。

2018年11月21日起患者口服安罗替尼10 mg 三线治疗。2018年12月12日(1疗程后)、2019年3月26日(5疗程后)复查胸部CT评价:SD。2019年5月25日(7疗程后)复查胸部CT评价:SD(右肺软组织较前稍增大),复查胸部CT情况见图1。患者口服安罗替尼期间PS评分1分,无手足皮肤反应、血压升高、蛋白尿、出血等不良反应,胸闷、气促症状得到缓解,整体身体素质及生活质量得以明显改善。2019年7月5日患者感冒,出现咳嗽咳痰,胸闷气急加重入院,外院复查胸部CT:右肺软组织肿块增大,右侧包裹性积液,两肺炎症。入院查体:神清,气急,端坐呼吸,两肺听诊湿啰音,心率120 min<sup>-1</sup>,律齐,氧饱和度76%,PS评分3分。血常规:白细胞计数11.6×10<sup>9</sup>/L(↑),中性粒细胞百分比95%(↑)。血气分析:氧分压40 mmHg(↓; 1 mmHg=0.133 kPa),二氧化碳分压41.9 mmHg,氧饱和度75.5%(↓)。CEA 322.6 ng/mL(↑)。心脏超声:心包积液(中量)。胸水B超:右胸水(39 mm×73 mm),内见纤维分隔,密集分布,蜂窝状。患者I型呼吸衰竭,无法耐受进一步抗肿瘤治疗,暂停安罗替尼,予抗感染、解痉化痰平喘等治疗,出院后当地医院继续对症支持,随访获知于2019年7月10日去世。

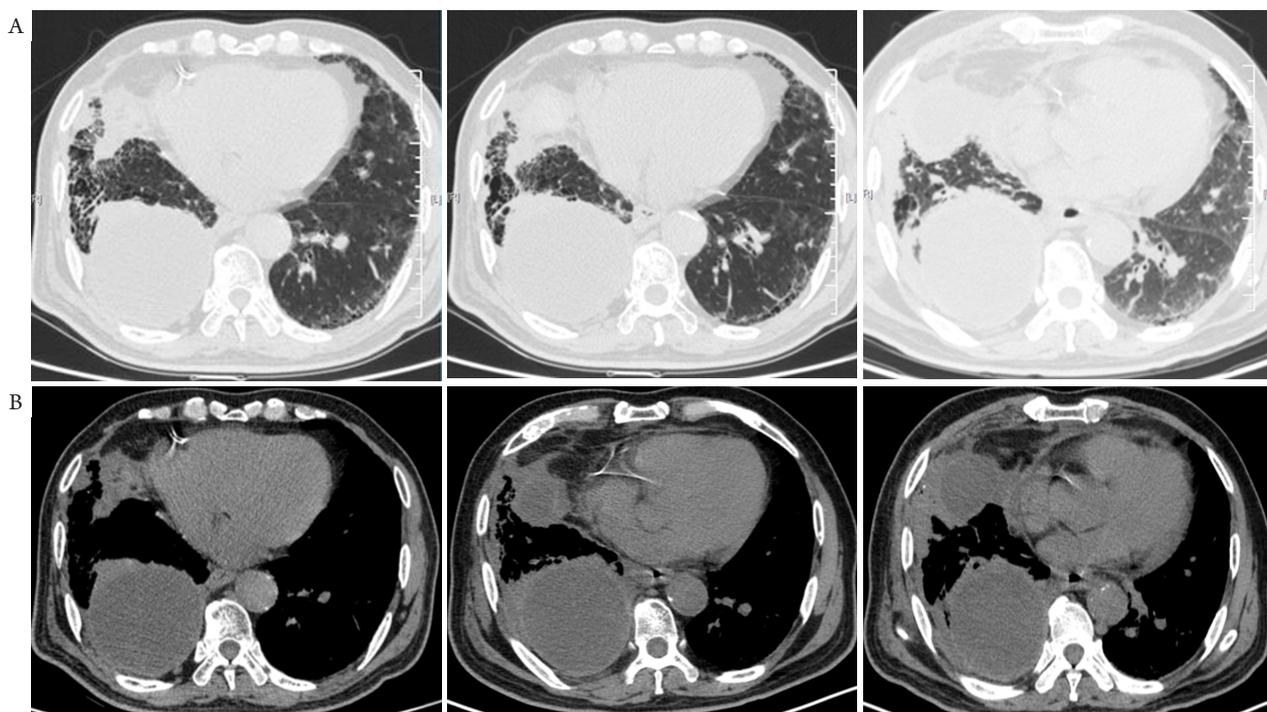


图1 胸部CT见右肺软组织影, 右侧胸膜增厚伴包裹性胸腔积液; 治疗中胸部CT随访提示胸水量稳定, 右肺软组织较前稍增大(A: 肺窗, B: 纵隔窗)

Figure 1 Chest CT showd soft tissue shadow in right lung, and pleural thickening with encapsulating pleural effusion. Follow-up of chest CT during treatment shows that the amount of pleural fluid was stable, and the soft tissue was slightly larger than before (A: lung window, B: mediastinum window)

## 2 讨论

癌肉瘤是由上皮成分和间叶成分组成的恶性肿瘤, 肺癌肉瘤(pulmonary carcinosarcoma, PCS)是一种由非小细胞肺癌(尤其是鳞癌或腺癌)以及异源性肉瘤成分(如横纹肌肉瘤、软骨肉瘤和骨肉瘤)组成的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 占胸部恶性肿瘤不到1%。SEER数据统计1973年至2012年肺癌肉瘤患者411例, 中位年龄67(24~96)岁, 男女比例1.5:1, 局限期与广泛期的患者总生存期(overall survival, OS: 31个月 vs 6个月;  $P < 0.01$ )<sup>[2]</sup>, 与重度吸烟有关<sup>[3]</sup>。目前对于肺癌肉瘤的发病机制不十分明确, 存在两种不同的学说。1)多克隆学说<sup>[4]</sup>: 癌肉瘤是碰撞现象, 分别起源于两种或更多的干细胞, 并同时向癌或肉瘤成分分化。2)单克隆学说<sup>[5]</sup>: 癌肉瘤起源于一个多向分化潜能的干细胞, 可分别向上皮和间质方向分化。临床表现多以为咳嗽、咯血、胸闷、发热等呼吸系统症状为首发症状, 也可表现为肩部疼痛、声音嘶哑等肺外症状, 可累及邻近器官如纵膈、胸膜、胸壁等<sup>[6]</sup>, 与其他类型肺癌难以鉴别。肺癌肉瘤可分为中央型和周

围型, 中央型可阻塞支气管出现肺不张和阻塞性肺炎, 周围型肺癌肉瘤可见分叶及毛刺征象, 多呈巨块状, CT诊断缺乏特异性<sup>[7]</sup>。王雷等<sup>[8]</sup>认为CT增强可见瘤周多呈不规则较厚的环形强化, 中央显示不规则密度减低区。Abbasian等<sup>[9]</sup>提出PET-CT检查可见沿肿块边缘有强烈的氟代脱氧葡萄糖(FDG)吸收, 在肿块中心无FDG的摄取。由于肺癌肉瘤排列紧密、肿瘤细胞不易脱落、癌肉瘤呈膨胀性生长, 支气管镜或针吸肺活检阳性率低, 需要通过肺活检或手术病理配合免疫组织化学确诊<sup>[10]</sup>。免疫组织化学检测在癌区角蛋白(keratin)、上皮膜抗原(EMA)、癌胚抗原(CEA)等上皮组织标志物阳性表达; 在肉瘤区, 波形蛋白(vimentin)、结蛋白(desmin)、S-100蛋白等间叶组织标志物阳性表达<sup>[11]</sup>。

对于肺癌肉瘤的治疗和预后各家报道不一。Sun等<sup>[12]</sup>通过分析262例SEER数据库中肺癌肉瘤的患者, 得出男性、T4、M1分期、手术、化疗与患者生存期独立相关。肺癌肉瘤的治疗首选以手术为主的综合治疗, 与腺癌、鳞癌和大细胞癌相比, PCS倾向于表现出较低的淋巴转移

水平和较高的手术切除率<sup>[12]</sup>。周琪等<sup>[13]</sup>回顾64例肺癌肉瘤术后患者, 5年生存率为14%, 早期(I、II)和晚期(III、IV)5年生存率分别为28.6%和2.8% ( $P=0.003$ ), 全肺切除、肺叶切除、姑息性切除手术组的5年生存率为33.3%、9.5%和0 ( $P=0.039$ ), 说明分期、手术方式与生存情况关系密切, 术后辅助化疗组的5年生存率与未化疗组差异无统计学意义 ( $P=0.971$ )。对于晚期肺癌肉瘤或无法行手术的患者, 目前治疗方案尚未统一, 化疗方案参照非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 也有学者认为应以软组织肉瘤的综合治疗<sup>[14]</sup>。Hong等<sup>[15]</sup>对于12例晚期肺癌肉瘤(9例经过根治性术后复发转移, 3例初诊已明确转移)进行GP(吉西他滨+顺铂)/TP(紫杉醇+顺铂)/DP(多西他赛+顺铂)方案姑息化疗, 一线化疗后7名患者进展, 3名患者稳定, 2名患者部分缓解(partial regression, PR), 一线化疗开始OS为8个月。Langer等<sup>[16]</sup>以阿霉素联合顺铂化疗治疗两肺癌肉瘤合并重度慢性阻塞性肺疾病患者1例, 6周期时最佳疗效为PR, 10周期结束先后出现胸椎、脑转移, PFS为7个月, OS为9个月。由于PCS的罕见性, PCS的基因检测及靶向治疗未有大规模数据。在抗肿瘤血管新生治疗方面, 运用帕唑帕尼治疗肺癌肉瘤术后肺、脑膜转移患者1例, 治疗2个月时最佳疗效为PR, 肺部病灶缩小同时出现脑膜转移进展, PFS达到6个月<sup>[17]</sup>。Tang等<sup>[18]</sup>运用阿帕替尼联合恩度二线治疗复发性晚期肺癌肉瘤1例, 治疗1个月时最佳疗效为PR, PFS达6个月。免疫治疗最近已经成为恶性肿瘤治疗的新焦点, Zhang等<sup>[19]</sup>运用纳武单抗一线治疗1例c-T4N3M1(肺、肾上腺)IV期、程序性死亡受体-配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)阳性表达的肺癌肉瘤患者(3 mg/kg q2w, 21周期后q3w), 肺部及双侧肾上腺病灶持续缩小, 治疗14个月时最佳疗效为PR(69.3%)。

本例患者发病年龄、临床症状、手术病理均符合肺癌肉瘤特征, 为肺癌肉瘤姑息术后、二线化疗后复发、胸膜转移的IV期患者, 基因检测呈阴性, PS评分为3。晚期肺癌肉瘤的治疗方案包括化疗、抗肿瘤血管新生治疗、免疫治疗等, 但是治疗例数较少, 后线治疗选择更是有限, 预后差。患者经过安罗替尼三线治疗PFS达8个月, 且治疗期间患者耐受性好, 生存质量得以明显改善, OS达19个月。安罗替尼能抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor

receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和c-Kit等多个血管生成或肿瘤生长相关激酶, 具有抗肿瘤血管新生、抑制肿瘤生长的双重作用。ALTER0302试验<sup>[20]</sup>得出: 安罗替尼三线治疗晚期难治性非小细胞肺癌, 与安慰剂组相比PFS差异有统计学意义(4.8 months vs 1.2 months,  $P<0.0001$ )。安罗替尼在治疗标准化疗进展后的晚期软组织肉瘤IIB期临床研究数据<sup>[21]</sup>显示: 与安慰剂组相比PFS差异有统计学意义(6.27 months vs 1.47 months,  $P<0.0001$ ), 显著提高客观缓解率(10.13% vs 1.33%)和疾病控制率(55.7% vs 22.67%), 对多种亚型治疗有效。本例患者肺癌肉瘤包含非小细胞肺癌成分(腺癌、鳞癌)以及异源性肉瘤成分(横纹肌肉瘤), 在临床上较为罕见, 存在诊断和治疗手段的困难和局限。由于组织学上的异质性及考虑到患者自身的耐受情况, 晚期肺癌肉瘤的治疗具有高度个体化差异。安罗替尼为晚期肺癌肉瘤提供了一个好的治疗方法, 值得临床进一步研究和探讨。

## 参考文献

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. 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.
2. Ersek JL, Symanowski JT, Han Y, et al. Pulmonary Carcinosarcoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Analysis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(2): 160-170.
3. Sato S, Koike T, Yamato Y, et al. A case of rapidly growing pulmonary carcinosarcoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(3): 319-324.
4. Schaefer IM, Sahlmann CO, Overbeck T, et al. Blastomatoid pulmonary carcinosarcoma: report of a case with a review of the literature[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(12): 424.
5. Thomas VT, Hinson S, Konduri K. Epithelial-mesenchymal transition in pulmonary carcinosarcoma: case report and literature review[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2012, 4(1): 31-37.
6. Sokucu SN, Kocaturk C, Urer N, et al. Evaluation of six patients with pulmonary carcinosarcoma with a literature review[J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012: 167317.
7. Vohra A, Narula H. Imaging findings of pulmonary carcinosarcoma: A case report[J]. *Lung India*, 2014, 31(2): 164-167.
8. 王雷, 李向平, 孙健, 等. 肺癌肉瘤11例临床分析[J]. *临床荟萃*,

- 2010, 25(23): 2080-2082.
- WANG Lei, LI Xiangping, SUN Jian, et al. Clinical analysis of pulmonary carcinosarcoma in 11 cases[J]. *Clinical Focus*, 2010, 25(23): 2080-2082.
9. Abbasian H, Sadeghi R, Emami F, et al. 18FDG PET/CT in pulmonary carcinosarcoma and brain metastasis[J]. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, 2019, 7(2): 181-184.
  10. 林勇, 林钢. 原发性肺肉瘤8例的临床分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2000, 7(1): 64-65.  
LIN Yong, LIN Gang. Clinical analysis of pulmonary carcinosarcoma in 8 cases[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, 2000, 7(1): 64-65.
  11. 张毅, 魏翔, 潘铁成. 肺癌肉瘤的诊断和外科治疗[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(6): 830-831.  
ZHANG Yi, WEI Xiang, PAN Tiecheng. Diagnosis and surgical treatment of pulmonary carcinosarcoma[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2010, 15(6): 830-831.
  12. Sun L, Dai J, Wang X, et al. Pulmonary carcinosarcoma: analysis from the Surveillance, Epidemiology and End Results database[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, 30(1): 4-10.
  13. 周琪, 姜格宁, 杨廷松, 等. 肺癌肉瘤临床特征对生存情况的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(1): 59-61.  
ZHOU Qi, JIANG Gening, YANG Tingsong, et al. Analysis for the prognosis of patients with pulmonary carcinosarcoma[J]. *China Oncology*, 2010, 20(1): 59-61.
  14. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients[J]. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23(12): 1514-1526.
  15. Hong JY, Choi MK, Ji EU, et al. The role of palliative chemotherapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2009, 26(3): 287-291.
  16. Langer F, Wintzer HO, Werner M, et al. A case of pulmonary carcinosarcoma (squamous cell carcinoma and osteosarcoma) treated with cisplatin and doxorubicin[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(5B): 3893-3897.
  17. Tanimoto A, Takeuchi S, Kotani H, et al. Pulmonary carcinosarcoma showing an obvious response to pazopanib: a case report[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 193.
  18. Tang H, Wu Y. PUB008 Successful Treatment with Apatinib plus Human Endostatin for Refractory Recurrent Advanced Pulmonary Carcinosarcoma: A Case Report[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): S2367.
  19. Zhang Z, Chen Y, Ma M, et al. Significant benefit of Nivolumab treating PD-L1 positive metastatic pulmonary carcinosarcoma: a case report and literature review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 96453-96459.
  20. Han B, Li K, Zhao Y, et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302)[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5): 654-661.
  21. Chi Y, Yao Y, Wang S, et al. Anlotinib for metastasis soft tissue sarcoma: A randomized, double-blind, placebo-controlled and multi-centered clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): 11503.

本文引用: 秦若琰, 黄艾弥, 王韡旻, 顾爱琴. 安罗替尼治疗1例晚期肺癌肉瘤病例报道[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(2): 488-492. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.038

**Cite this article as:** QIN Ruoyan, HUANG Aimi, WANG Weimin, GU Aiqin. Anlotinib taken for advanced pulmonary carcinosarcoma: a case report[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(2): 488-492. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.038