

• 病例报道 •

特瑞普利单抗治疗复发性胸壁尤文肉瘤1例报道

周素萍 张雅萍

骨外尤文肉瘤(extraskelatal Ewing's sarcoma, EES)为罕见软组织肿瘤,由于不常见,治疗方案几乎都参照尤文肉瘤家族肿瘤(Ewing's sarcoma family of tumours, ESFT)进行,即手术联合放化疗的多模式治疗方案,但是患者容易复发,复发后一般治疗方案效果有限,预后不良^[1]。特瑞普利单抗是一种靶向程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)的IgG4单克隆抗体,被批准用于治疗转移性黑色素瘤患者。近年来在其它多种恶性肿瘤(包括非小细胞肺癌、鼻咽癌等)中也表现出良好的疗效^[2]。本次研究首先报告PD-1抑制剂特瑞普利单抗治疗复发性EES患者的可行性。现报道如下。

1 临床资料

患者,女性,35岁,因“左侧胸腔占位”入住我院胸外科。平素体健,无特殊病史,1周前患者因无明显诱因下左侧胸痛外院就诊,查胸部CT示:左下胸腔占位性病变,左侧胸腔积液,外院予左侧胸腔穿刺引出约300 ml淡黄色液体,引流后患者自觉胸痛部分缓解。入本院后查肿瘤全套提示:糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)326.6 U/ml,血常规:红细胞计数 $3.56 \times 10^{12}/L$,血红蛋白88 g/L;生化:乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)在正常范围。排除转移后行胸腔镜下胸壁肿瘤切除术,术中见:左下胸腔胸膜外见肿块,包膜尚完整,与胸壁、膈肌粘连,与左下肺部分组织受侵犯呈致密粘连,表面可见滋养血管。将肿瘤完整切除、部分受侵犯肺组织切割离断,标本大小10.5 cm×7 cm×3.5 cm,取出送病理,病理考虑EES/外周原始神经外胚层肿瘤,免疫组化:CK广谱(-)、EMA(-)、CD3(-)、CD20

(-)、CD68(散在+)、CD34(-)、calretinin(-)、M-cell(-)、HMB-45(-)、Vim(+)、SMA(-)、Ki-67(+50%)、CD99(+)、Inhibinα(-)、CgA(-)、Syn(±)、S-100(-)、Desmin(-)、NSE(±)。复旦大学附属肿瘤医院病理会诊结果与本院一致。术后予顺铂50 mg胸腔内灌注化疗1次;行IE方案(异环磷酰胺1.8 g静滴1~3 d+依托泊甙0.1 g静滴1~3 d)治疗,化疗6周期,化疗期间同步左胸腔瘤床三维适形调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT),照射剂量:PTV5 000 cGy/25 f。放化疗期间患者白细胞降低,予重组人粒细胞刺激因子注射液治疗后好转,余无特殊不适,后门诊定期复查。

术后4年余,患者感左侧胸部疼痛,渐进性加重,来院就诊,CT胸部增强提示:左胸腔巨大占位伴左侧胸腔少量积液,肿瘤指标提示:CA125 49.1 U/ml。综合诊断为左胸腔EES复发,完善全身检查(头颅MRI、全腹部CT、全身骨显像ECT)后未见明显转移征象,胸外科医生会诊意见为:肿块巨大,不宜手术。复发后本院予原IE方案化疗2周期,同步IMRT放疗(PTV 4 000 cGy/20 f、PTV 1 000 cGy/5 f);外院予VDC方案(长春新碱+盐酸多柔比星+环磷酰胺)化疗2周期,IE方案化疗1周期接替治疗,联合安罗替尼靶向治疗;期间多次复查胸部CT,初期肿块稍有缩小,后期肿块迅速增大,病情进展。综合考虑为放化疗及抗血管治疗效果欠佳,建议患者免疫治疗,经患者及其家属同意,予特瑞普利单抗240 mg免疫治疗,每21天一次,已完成11次治疗,末次治疗时复查CT肿块缩小(见图1),现患者状况稳定。

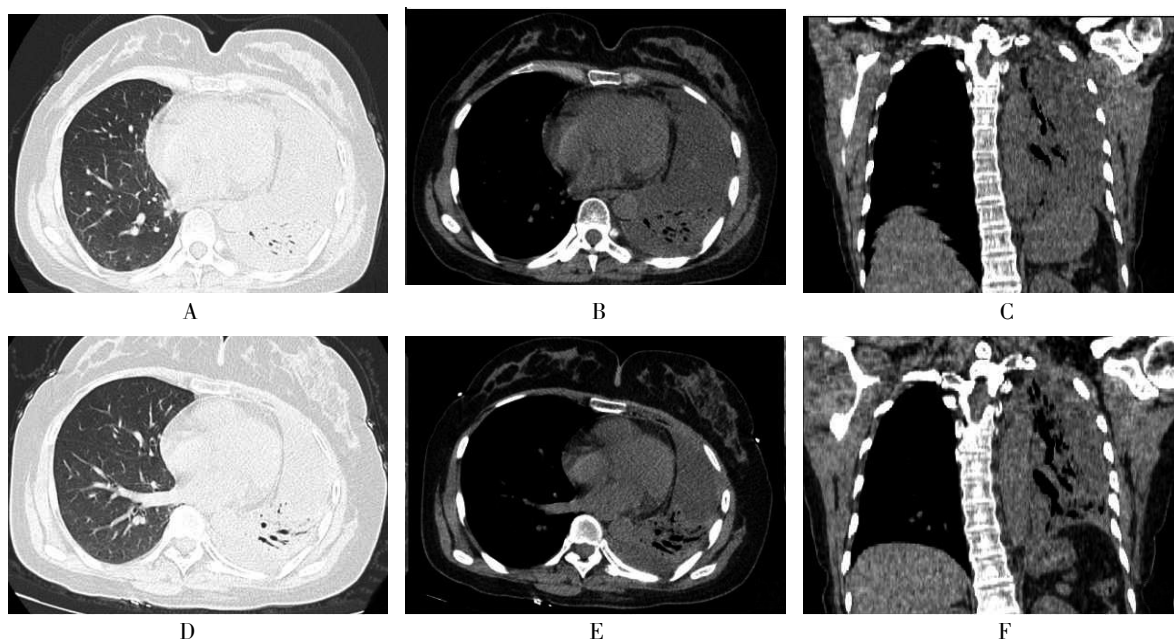
2 讨论

EES是一种罕见的软组织肿瘤,与骨性尤文肉瘤、外周原始神经外胚层肿瘤具有相同的特异性遗传改变,共同组成ESFT。理论上,全身各处的软组

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.006.024

作者单位:312000 浙江绍兴,绍兴文理学院附属医院、绍兴市人民医院放射科

通讯作者:张雅萍,Email:281891582@qq.com



注:A~C为特瑞普利单抗治疗前;D~F为特瑞普利单抗治疗11个周期后,肿块缩小。

图1 患者胸壁尤文肉瘤复发后特瑞普利单抗治疗前后胸部CT图像

组织内均可以发生EES,常见的部位是胸壁、椎旁软组织、大腿上部。临床常表现为伴有肿胀感的局部疼痛,不具有特异性,这是由于EES肿瘤细胞的快速增长所引起,疼痛轻微时往往被忽略,就诊时肿块较大。影像学检查因与其它肉瘤表现具有重合性而不具备特异性诊断价值。确诊主要依据组织活检,组织学检查通常反映分化受损细胞特征,如小的、圆的、蓝色的细胞成片聚集,大细胞核伴少量的细胞浆;免疫组化特异性不高,但是通常具有CD99强烈表达,若是CD99阴性可排除诊断,染色体t(11;22)(q24;q12)具有特异性诊断价值。

EES治疗方案几乎都参照ESFT的一般治疗方案进行,美国国立综合癌症网建议予局部治疗(手术和/或放疗)叠加化疗,首选化疗方案是VDC、IE交替使用^[1,3]。数据表明,全身化疗的加入提高了患者的5年生存率,但是总体生存期仍旧不高,尤其是对于肿瘤复发的患者,缺乏统一、有效的治疗方案或者共识,预后极差^[1,4]。因而只要有一些支持性证据,其他非标准的方法也可以被提议给单个患者。在美国国立综合癌症网共识中,基于帕博利珠单抗(PD-1抑制剂)在腺泡软组织肉瘤及血管肉瘤中的有效性,它被添加到指南中,作为部分肉瘤特异性治疗选择^[5]。特瑞普利单抗是我国自主研发的被批准用于转移性黑色素瘤患者的靶向药物,近期研究还表明了其在腺泡软组织肉瘤及横纹肌肉瘤中的

有效性^[6,7]。本次研究病例在术后4年余EES复发,尽管没有转移征象,但是肿块迅速生长,过于巨大而不能手术切除,复发后初期的全身化疗及局部放疗是有效的,但是在后期出现明显进展,尝试大剂量特瑞普利单抗治疗,患者肿块有缩小,全身状况较为稳定。

EES具有侵袭性强,复发率高,多远处转移的特点。预后较差的危险因素包括年龄较大(>15岁),累及盆腔,确诊时高LDH、高白细胞及低血红蛋白^[8]。本例患者年龄较大,初次就诊时血红蛋白较低,LDH、白细胞处于正常水平,术后4年余EES复发,属于晚期复发(>2年)。值得注意的是,该患者确诊时CA125的升高较为显著,手术后迅速降至正常范围,复发后再次升高且伴随持续升高趋势,认为CA125在此患者中具有特殊意义,或许能够作为随访监测患者病情的特异性肿瘤标志物,既往尚未见此类报道,这有待更多研究进一步探索。

综上所述,这是至今第一例在报告的EES患者对特瑞普利单抗有反应,并且是在肿瘤复发、病情进展后受益,这为EES患者的治疗提供了一个有希望的选择。

参考文献

- 1 Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN - GENTURIS-ERN paediatric clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up

- [J].Ann Oncol,2021,32(12):1520-1536.
- 2 罗详冲,李高峰.特瑞普利单抗在恶性肿瘤治疗中的应用[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(8):946-950.
 - 3 National Comprehensive Cancer Network.NCCN clinical practice guidelines in oncology: Bone cancer (version 1.2020)[R].Plymouth Meeting:NCCN,2020.
 - 4 Galyfos G, Karantzikos GA, Kavouras N, et al.Extraosseous ewing sarcoma:Diagnosis,prognosis and optimal management[J].Indian J Surg,2016,78(1):49-53.
 - 5 Shi Y,Cai Q,Jiang Y,et al.Activity and safety of geptanolimab (GB226) for patients with unresectable, recurrent,or metastatic alveolar soft part sarcoma:A phase II, single-arm study[J].Clin Cancer Res,2020,26(24):6445-6452.
 - 6 Yang S,Yang J,Han X,et al.Effect of JS001,a monoclonal antibody targeting programmed death-1 (PD-1),on responses and disease control in patients with advanced or refractory alveolar softpart sarcoma: Results from a phase 1 trial[J].J Clin Oncol,2018,36(15_suppl):11572-11572.
 - 7 李文娟,刘虎,周守兵,等.特瑞普利单抗单药或联合治疗在晚期恶性肿瘤中的疗效和安全性[J].安徽医学,2020,41(4):413-417.
 - 8 Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I.Ewing's Sarcoma[J].N Engl J Med,2021,384(2):154-164.
- (收稿日期 2022-11-21)
(本文编辑 高金莲)

(上接第562页)

者更容易成为经常性献血者。非初次献血者的初筛合格率显著高于初次献血者^[8]。他们更可能激励他人成为献血者。我站经常性献血者中非初次人数远多于初次人数。高比例的非初次献血者更具成本效益,同时能更有效地应对突发事件^[9]。

我站单采血小板献血者三年流失率为37.88%,远低于全国均值52.7%^[2],但略有逐年上升的趋势。可能是双份采集人次比例有较大幅度的增长而减少了对一些献血者的招募。采集双份血小板可以提升血小板供给能力的同时降低招募和采集成本,但过高的双份采集比例不利于献血者队伍的扩大,因此有必要适当控制双份单采血小板的采集量,以招募更多的献血者。

参考文献

- 1 赵冬雁,纪方,何孟靖,等.双因素理论应用于献血者再次献血激励机制的探讨[J].中国输血杂志,2014,27(9):969-972.
- 2 李涛,李永铭,周源,等.国内24家血液中心单采血小板献血者数据比分析[J].中国输血杂志,2020,33(11):1127-1131.
- 3 李鹏,柳红梅,张红,等.开封地区单采血小板无偿献血人群分布状况调查[J].中国输血杂志,2017,30(4):401-403.
- 4 滕平.淮安市机采血小板固定献血者人群分布特征[J].临床输血与检验,2019,21(1):50-52.
- 5 杨光远,郑朝晖.台州地区汉族献血者中 ABO、RhD 阴性血型分布概况[J].实验与检验医学,2008,26(2):200.
- 6 熊恺轩,卢亮,孙革,等.多次机采血小板男性献血者铁储备状况的研究[J].海南医学杂志,2013,24(12):1761-1763.
- 7 柯蓉蓉,许颖莹,郑晓晓,等.影响初次机采血小板献血者成为定期献血者的相关因素[J].中国输血杂志,2022,35(1):50-52.
- 8 陈乐丹,李建道,苏欣欣.单采血小板献血者血液初筛不合格原因的初步分析[J].中国输血杂志,2019,32(9):934-936.
- 9 康建勋,洪纓,鲁力,等.血小板献血者忠诚度调查[J].中国输血杂志,2020,33(4):356-359.

(收稿日期 2023-01-30)

(本文编辑 高金莲)