

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.012

免疫检查点抑制剂联合内分泌治疗同时性前列腺癌和肺鳞状细胞癌2例报道及文献分析

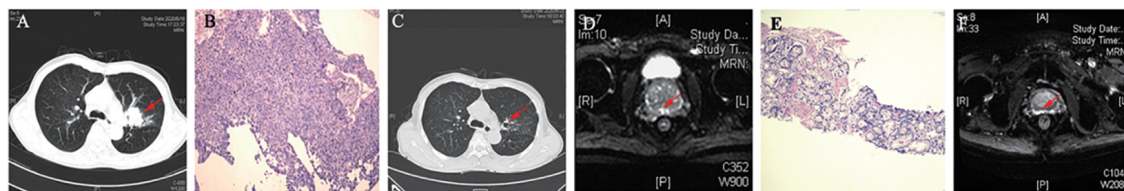
Immunocheckpoint inhibitor combined with endocrine therapy for simultaneous prostate cancer and lung squamous cell carcinoma: two case reports and literature reviews

孟娟^a, 王刚^b, 何立香^a, 谢宇宙^a, 李建旺^a, 徐海霞^c, 白志明^b(中南大学湘雅医学院附属海口医院海口市人民医院 a. 肿瘤化疗科; b. 泌尿外科; c. 病理科, 海南 海口 570208)

1 临床资料

病例1: 男, 70岁, 因体检发现肺部肿块入住海口市人民医院。2020年6月胸部CT显示左肺门肿块(图1A), 最大径约30.88 mm; 支气管镜检提示为肺鳞状细胞癌(肺鳞癌)(图1B); 免疫组织化学结果显示肿瘤PD-L1细胞阳性比例评分(tumor cell proportion score, TPS)为0.5%。临床诊断为左肺鳞癌、临床分期为cT3N0M0 II B期。因患者有严重基础疾病, 拒绝手术及放疗, 选择白蛋白紫杉醇(100 mg/m², 第1、8、15天)+卡铂(AUC5, 第1天)+帕博利珠单抗(100 mg, 第1天), 21 d为一个疗程, 4个疗程后使用帕博利珠单抗100 mg(第1天, 21 d为一个

疗程)维持治疗。4个疗程后疗效评估为CR, CT复查结果(图1C)显示, 左肺门肿块物消失。在确诊肺鳞癌后, 2020年8月生化检查结果显示, tPSA为21.60 ng/mL, MRI检查结果提示前列腺周围带条状异常信号(图1D), 前列腺穿刺病理活检提示右外尖叶前列腺腺癌、临床分期为Gleason 3+3=6(图1E)。患者要求药物治疗, 2021年2月给予醋酸亮丙瑞林微球11.25 mg皮下注射、每12周1次, 比卡鲁胺片50 mg口服、每d3次。前列腺癌经内分泌治疗后, 2021年6月检测tPSA水平正常, 睾酮达去势水平; MRI复查(图1F)显示, 原周围带DWI稍高信号区消失。后持续内分泌治疗。随访20个月, 目前仍持续CR, 帕博利珠单抗治疗无相关不良反应发生。



A: 治疗前CT检查见左肺门病灶最大径约30.88 mm; B: 活检结果为中等分化的肺鳞状细胞癌; C: 4个疗程帕博利珠单抗治疗后CT检查见左肺门病灶消失; D: 治疗前MRI检查见前列腺周围带条状异常信号; E: 活检结果为前列腺腺癌; F: 内分泌治疗后MRI检查未见前列腺周围带稍高信号

图1 帕博利珠单抗联合内分泌治疗前后肺鳞癌和前列腺腺癌病灶与病理的变化(B、E为H-E染色, ×10)

病例2: 男性, 71岁, 因夜尿增多伴腰痛于2020年6月入院。入院后患者的tPSA为382.1 ng/mL, MRI检查结果为前列腺肿瘤、左侧精囊腺及膀胱受累(图2A), 骨扫描结果显示为肿瘤多发骨转移, CT检查结果显示, 右肺上叶见小片状磨玻璃影(图2C), 前列腺病灶穿刺病理活检结果显示左基底和左中叶前列腺腺癌、分期为Gleason 4+4=8分(图2H)。给予醋酸戈舍瑞林缓释剂3.6 mg、每28 d 1次+阿比特龙1.0 mg每d 1次+醋酸泼尼松片5 mg、每d 2次。2021年1月因严重低钾血症更换方案为恩扎卢胺胶囊160 mg每d 1次+注射用酸羟萘酸曲普瑞林15 mg皮

下注射、每3个月1次。治疗后患者骨痛症状明显减轻, tPSA下降至0.186 ng/mL, 睾酮低于500 ng/L。2021年6月因乏力、纳差加重, CT检查结果显示右肺门占位(图2D)、肝内多发占位(图2F), 肺部占位的支气管镜活检结果为鳞癌、中度分化(图2I), 免疫组织化学结果显示肿瘤组织的PD-L1的TPS为10%, 肝脏占位穿刺活检病理提示为转移性鳞癌、肺来源可

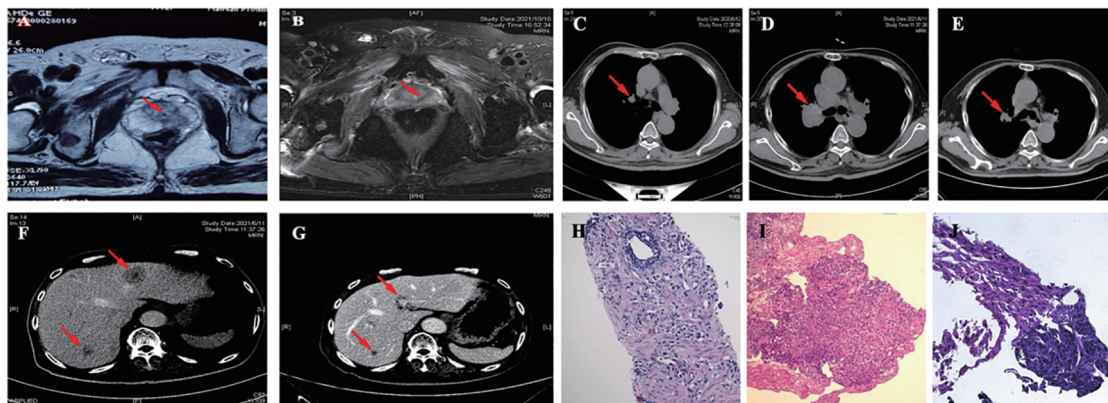
【基金项目】 海南省重点研发计划资助项目(No.ZDYF2017084)

【作者简介】 孟娟(1981—), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事泌尿生殖系统肿瘤免疫治疗研究, E-mail: mengjuan888@163.com

【通信作者】 白志明, E-mail: hkbzm@yahoo.com.cn

能性大(图2J)。诊断为右肺鳞癌,分期为cT2N2M1 IV期,肝转移。患者拒绝化疗,要求免疫治疗,给予替雷利珠单抗 200 mg 每3周1次治疗。4个疗程治疗后右肺门病灶较前缩小(图2E)、肝脏病灶较前缩小(图2G),疗效评价为PR。MRI提示前列腺缩

小(图2B),tPSA水平正常,睾酮达去势水平。PFS为8个月,疾病进展,出现脑转移。治疗过程中替雷利珠单抗的免疫相关不良反应为皮疹G1级,对症治疗后好转。



A: 治疗前前列腺中央带可见多发小结节信号灶;B: 治疗后小结节灶较前缩小;C: 治疗前右肺上叶见小片状磨玻璃影;D: 治疗前右侧肺门见约49 mm的不规则团块影;E: 4个疗程后右侧肺门团块缩小为25 mm;F: 治疗前肝内多个大小不等结节,较大者约为47 mm;G: 治疗后肝内结节较前明显变小,较大者约为17 mm;H、I、J: 分别为前列腺腺癌、右肺门部肺鳞癌和肝小灶异型细胞团的H-E染色($\times 10$)

图2 内分泌联合免疫检查点抑制剂治疗前后肺和肝及前列腺癌病灶组织与病理的变化

2 讨论

前列腺癌发病率和病死率分别位列全球男性恶性肿瘤发病和死亡率的第2位和第5位,肺癌是最常见的肿瘤,也是最常见的癌症病死原因^[2]。肺鳞癌是肺癌中常见的类型。两种常见的肿瘤同时出现的概率较低,相关报道较少见。多原发恶性肿瘤(multiple primary malignant neoplasm, MPMN)发病率临床报道不一,在2.4%~17.0%之间^[3]。在多数研究报告中,MPMN男性发病率高于女性^[4],发病年龄以超过50岁为多见^[5]。MPMN最常见的病理类型为腺癌和鳞癌^[6]。第一原发肿瘤为前列腺癌、第二为肺癌的比例为27.5%^[7]。

对于既往有前列腺癌或肺癌病史的患者,及时诊断及鉴别诊断第二原发肿瘤和转移瘤对患者的预后、治疗手段的选择起到重要作用。当临床出现以下情况时,需要特别注意是否存在第二原发肿瘤的可能:(1)与原发肿瘤生物学行为不相符的非典型转移途径,如前列腺癌易出现骨转移,但在tPSA正常情况下较少出现肺转移。同样,原发性肺癌的患者较少出现前列腺转移。(2)当接受积极抗肿瘤治疗后,出现与肿瘤标志物水平不相符的肿瘤广泛转移,如前列腺癌积极治疗后tPSA正常,但肺部、肝脏出现多发结节。(3)原发肿瘤缩小,但新发其他脏器肿瘤,且

相关肿瘤标志物特异性升高,如肺癌治疗后肿块缩小,但出现前列腺肿瘤病灶伴tPSA升高。(4)前列腺癌诊断后,出现肺部单一、中央型病灶,需进一步考虑第二原发肿瘤的可能。

肿瘤患者的定期复查很重要,相关的检查如CT、MRI或肿瘤标志物能及时发现第二原发肿瘤的可能。病理活检是必要的,如果出现多个器官的占位,应行多部位穿刺活检^[8]。

本研究中2例患者的家人均身体健康、无肿瘤病史,患者无免疫缺陷等疾病和既往无放疗史,但均有持续吸烟史。相关研究指出,吸烟与肺癌的发生密切相关^[9]。长期暴露于烟、酒等慢性刺激因素,易导致呼吸、消化、泌尿生殖系统的多原发肿瘤生成^[10-11]。持续吸烟还可持续诱导使得抑癌基因微卫星不稳定,致抑癌基因失活,易导致MPMN的形成^[12-13]。在转移器官选择性的研究中表明,不同肿瘤具有不同器官转移的偏好,这与异质性免疫微环境,即不同的器官有不同的组织定居和募集的免疫细胞有关^[4]。而MPMN发病的偏好是否也和特定的异质性免疫微环境有关,需要更多大型的临床研究来进一步阐明。

MPMN的治疗方案尚待完善,文献推荐以患者为中心的多学科综合治疗模式^[15]。对于早期实体肿瘤患者,建议根治性切除,其预后要优于不能行根治性手术的患者^[16]。对于无法手术切除的晚期多原发

肿瘤, 优先处理恶性程度高的肿瘤, 根据病人各种原发肿瘤的临床症状、分期、侵袭性强度, 遵循个体化治疗的原则。鉴于本报道中2例MPMN患者采用内分泌联合免疫治疗, 疗效佳, 药物不良反应小, 生活质量满意。因此, 对于存在严重基础疾病而不能耐受手术或放化疗的患者, 免疫检查点抑制剂联合内分泌治疗同时性前列腺癌和肺鳞癌不失为一种新的治疗方案。

同时性MPMN患者, 特别是老年患者, 往往对待治疗及预后比较消极。故应重视MPMN患者的心理因素, 提升患者的诊疗依从性, 尽早诊断和鉴别多原发肿瘤和转移瘤, 积极治疗, 能使患者临床获益更大。

如何预测MPMN的方法目前也在探索中, 基因表达谱从病理角度提供了MPMN的来源, 总的准确性达到93.2%(95% CI为0.84~0.97), 特别是对鳞癌及肿瘤组织分化不良者^[17-18]。高水平基因的不稳定性往往提示发生MPMN可能性大^[19], 另外, 还可以应用交叉癌症学习(cross cancer learning)算法识别多种癌症之间基因的关联性^[20]。上述这些技术将为临床诊断与鉴别诊断同时性MPMN提供有益的帮助。

[关键词] 同时性多原发恶性肿瘤; 前列腺癌; 肺鳞状细胞癌; 免疫检查点抑制剂治疗; 内分泌治疗

[中图分类号] R737.25; R734.2; R730.5 **[文献标识码]** D
[文章编号] 1007-385x(2022)09-0856-03

[参 考 文 献]

- [1] COPUR M S, MANAPURAM S. Multiple primary tumors over a lifetime[J/OL]. *Oncology (Williston Park)*, 2019, 33(7): 629384[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.gov/31365752/>. PMID:31365752.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *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. DOI:10.3322/caac.21660.
- [3] VOGT A, SCHMID S, HEINIMANN K, *et al.* Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review[J/OL]. *ESMO Open*, 2017, 2(2): e000172[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519797/>. DOI:10.1136/esmoopen-2017-000172.
- [4] BABACAN N A, AKSOY S, CETIN B, *et al.* Multiple primary malignant neoplasms: multi-center results from Turkey[J]. *J BUON*, 2012, 17(4): 770-775. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335539/>. PMID: 23335539.
- [5] LV M, ZHANG X, SHEN Y W, *et al.* Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors [J/OL]. *Medicine*, 2017, 96(17): e6799[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28445321/>. DOI:10.1097/MD.0000000000006799.
- [6] ZHAI C Y, CAI Y L, LOU F, *et al.* Multiple primary malignant tumors - A clinical analysis of 15, 321 patients with malignancies at a single center in China[J/OL]. *J Cancer*, 2018, 9(16): 2795-2801 [2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096360/>. DOI:10.7150/jca.25482.
- [7] ZHENG X Q, LI X, WANG M Q, *et al.* Second primary malignancies among cancer patients[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(10): 638[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32566575/>. DOI:10.21037/atm-20-2059.
- [8] DAVIS E J, BEEBE-DIMMER J L, YEE C L, *et al.* Risk of second primary tumors in men diagnosed with prostate cancer: a population-based cohort study[J/OL]. *Cancer*, 2014, 120(17): 2735-2741[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4195444/>. DOI:10.1002/cncr.28769.
- [9] 肖佳龙, 郑莹. 全球肺癌的流行及预防进展[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(10): 721-725. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.001.
- [10] ALEXANDROV L B, JU Y S, HAASE K, *et al.* Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer[J]. *Science*, 2016, 354(6312): 618-622. DOI:10.1126/science.aag0299.
- [11] XU L L, GU K S. Clinical retrospective analysis of cases with multiple primary malignant neoplasms[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(4): 9271-9284. DOI:10.4238/2014.March.12.19.
- [12] WOOD M E, VOGEL V, NG A, *et al.* Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(30): 3734-3745. DOI:10.1200/JCO.2012.41.8681.
- [13] GAINOR J F, RIZVI H, AGUILAR E J, *et al.* Clinical activity of programmed cell death 1 (PD-1) blockade in never, light, and heavy smokers with non-small-cell lung cancer and PD-L1 expression ≥ 50 [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(3): 404-411. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.015.
- [14] 顾炎, 曹雪涛. 肿瘤免疫与免疫治疗: 机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 1-10. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.001.
- [15] 孙俊杰, 李双庆. 多原发癌病因及发病机制的探索[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(9): 1136-1141. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.12.y01.
- [16] 姚海波, 张人超, 胡俊峰, 等. 胃癌合并即时性双原发癌的临床特征分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(38): 3001-3004. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200210-00234.
- [17] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, *et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015; 348(6230): 124-128. DOI: 10.1126/science.aaa1348.
- [18] ZHENG Y, SUN Y F, KUAI Y, *et al.* Gene expression profiling for the diagnosis of multiple primary malignant tumors[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 47[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33514366/>. DOI:10.1186/s12935-021-01748-8.
- [19] LIU Z H, LIU C S, GUO W, *et al.* Clinical analysis of 152 cases of multiple primary malignant tumors in 15, 398 patients with malignant tumors[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125754[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945938/>. DOI:10.1371/journal.pone.0125754.
- [20] ZHOU K Y, ARSLANTURK S, CRAIG D B, *et al.* Discovery of primary prostate cancer biomarkers using cross cancer learning[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10433[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8128891/>. DOI:10.1038/s41598-021-89789-x.

[收稿日期] 2022-04-28

[修回日期] 2022-06-11

[本文编辑] 向正华, 沈志超