

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.04.038

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250208.1017.010\(2025-02-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250208.1017.010(2025-02-08))肺肉瘤样癌治疗的研究进展^{*}焦小玲¹, 孙荣丽^{2△}, 张京乙³, 刘凤娟⁴(1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东潍坊 261000; 2. 青岛市中心医院呼吸与危重症医学科, 山东青岛 266000; 3. 中国海洋大学医药学院, 山东青岛 266003; 4. 康复大学青岛
中心医院临床试验研究中心, 山东青岛 266000)

[摘要] 肺肉瘤样癌(PSC)是一组罕见的非小细胞肺癌,具有强侵袭性,易发生转移和复发,预后极差,通常发现时多处于晚期,错失手术时机,并对放、化疗不敏感。研究发现 PSC 的程序性死亡受体-1/程序性死亡受体-配体 1 高水平表达且大多数存在基因突变。中药具有多靶点、不良反应小、疗效好的特点,广泛应用于各种恶性肿瘤的临床治疗中,显示出良好的抗肿瘤效果。近年来,免疫治疗和靶向治疗在抗肿瘤领域取得里程碑式突破,基于此,该文旨在综述 PSC 的治疗方法,为治疗此类具有高恶性程度及不良预后的疾病提供新的研究方向及依据。

[关键词] 肺肉瘤样癌;非小细胞肺癌;程序性死亡受体-1;程序性死亡受体-配体 1

[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)04-1005-05

Research progress in the treatment of pulmonary sarcomatoid carcinoma^{*}JIAO Xiaoling¹, SUN Rongli^{2△}, ZHANG Jingyi³, LIU Fengjuan⁴

(1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261000, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qingdao Central Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China; 3. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao, Shandong 266003, China; 4. Clinical Trial Research Center of Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao, Shandong 266000, China)

[Abstract] Pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) is a group of rare non-small cell lung cancers that are highly aggressive, prone to metastasis and recurrence and have poor prognosis. They are usually diagnosed at an advanced stage, when surgery is no longer an option, and are unresponsive to radiotherapy and chemotherapy. The research found that PSC's programmed death receptor-1/programmed death receptor-ligand 1 was highly expressed and most of them had genetic mutations. Chinese medicines are widely used in clinical treatment for various malignant tumors due to their multi-targeting characteristics, low side effects, and good efficacy, demonstrating significant anti-tumor effects. Given the breakthrough success of immunotherapy and targeted therapy in recent years, the article promises to provide new ideas and targets for treating this highly malignant disease with a poor prognosis.

[Key words] pulmonary sarcomatoid carcinoma; non-small cell lung cancer; programmed death receptor-1; programmed death receptor-ligand 1

肺肉瘤样癌(pulmonary sarcomatoid carcinoma, PSC)是一组罕见的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 占所有肺恶性肿瘤的 0.5%~1.0%, 其特征是从上皮样亚型转变为肉瘤样亚型, 可见梭形细胞或巨细胞, 主要包括 5 种亚型: 癌肉瘤、梭

形细胞癌、多形性癌、巨细胞癌和肺母细胞瘤^[1]。PSC 起病较为隐匿, 多发于有吸烟史的老年男性患者, 与其他类型的肺肿瘤相比更具侵袭性, 容易转移和复发, 预后极差^[2]。PSC 的临床表现无特异性, 主要为咳嗽、咯血、胸痛及体重下降等常见肺癌症状, 更有病

例报道过肺鳞癌、肺腺癌治疗过程中发生肉瘤样转化,大多数患者在确诊为PSC时已是肿瘤晚期或发生远处转移^[3-4]。PSC的1、3、5年生存率分别为33.7%、18.4%、14.4%,Ⅰ~Ⅱ期患者的中位总生存期为16.9个月,Ⅲ期患者为5.8个月,Ⅳ期患者为5.4个月^[5]。目前还没有关于3期随机对照试验探索晚期PSC的系统疗法,而其他阶段的试验也很少^[6]。PSC的标准治疗策略仍在争论中,关于化疗和放疗的效果也存在争议。因此,有必要总结目前对于PSC的不同治疗方法,为患者提供多模式治疗选择,以最大限度地发挥其临床效益。

1 手术治疗

手术切除病灶是早期NSCLC的最佳治疗方法,大量研究表明在PSC早期通过手术完全切除病灶可以明显提高存活率^[7]。GANG等^[8]回顾了2004年至2016年流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库中的PSC患者,收集了1 039例符合条件的病历资料,多因素分析显示,手术治疗是PSC的独立预后因素($HR=0.484, P<0.001$)。SUN等^[9]从SEER数据库收集的1988—2014年共1 640例PSC患者($HR=0.44, P<0.001$)和CHEN等^[10]从SEER数据库收集的2004—2015年共1 049例PSC患者($HR=0.40, P<0.001$)进行的多变量分析同样证实了手术治疗与患者总生存期之间的明显关联。

ZENG等^[11]回顾性分析国家癌症中心262例连续治疗的PSC患者,发现接受手术治疗的患者预后明显好于接受非手术治疗的患者(中位生存时间:23.0个月 vs. 11.0个月, $P=0.016$)。LIN等^[12]回顾了在中山大学癌症中心接受治疗的69例PSC患者,在比例风险回归模型中,手术完整切除是独立预后因素之一,接受完整手术切除患者的总生存期明显高于未接受手术切除的患者($OR=2.590, P=0.032$)。但由于PSC的高度侵袭性和易转移性,患者在确诊时往往处于疾病晚期,癌灶多处转移,手术治疗的可行性较差。

2 化疗

对于NSCLC,手术是患者的首选治疗方法,但对于肿瘤晚期或者不能进行手术切除的患者来说,以铂类为主的联合化疗方案则是靶向致癌基因阴性患者的一线治疗方案,能够有效抑制癌细胞的转移和扩散,从而延长患者的总生存期^[13]。然而,PSC对化疗不敏感,耐药性高,有研究^[14]曾报道过32例均接受吉西他滨联合顺铂或紫杉醇联合顺铂化疗患者,中位生存期为14个月,无进展生存期为5个月,缓解率为21.9%。DUAN等^[15]回顾了2004—2015年SEER

数据库中的PSC患者,收集了460例符合条件的病例,通过生存分析发现辅助化疗对改善PSC的总生存期没有决定性作用。但存在争议的是,一项meta分析表明,接受辅助化疗的患者的总生存期明显长于仅接受手术治疗的患者($HR=0.5657, P<0.001$),虽然纳入研究的化疗方案有限,但PSC患者还是有可能从辅助化疗中获益^[16]。还有研究^[17]通过生存分析曲线发现,接受化疗患者的中位无病生存期为34个月,而未接受化疗的患者为12个月($P=0.37$),亚组分析未显示Ⅰb~Ⅱa期患者围手术期化疗有益,而Ⅱb~Ⅲa期患者获益较小($P=0.02$)。对SEER数据库的分析也显示,在接受手术治疗的PSC患者中,辅助性化疗可以带来生存益处,但只有在倾向得分匹配后,这种差异才在Ⅱ~Ⅲ期疾病中表现明显^[9]。相反,在另外2项队列研究($n=127$)中发现,与单纯手术相比,辅助化疗并没有提高患者的生存率^[18]。因此,PSC围手术期化疗、辅助性化疗的效果仍需要在大量临床试验中进行验证。

3 放疗

与化疗情况类似,PSC对放疗反应低下。有研究^[18-19]显示,未接受手术治疗的患者接受放疗可以延长中位生存期($P<0.001$),而另一项研究则发现手术联合辅助放疗同样可以延长患者的中位生存期,但仅接受手术治疗与手术联合辅助放疗的中位生存期之间差异无统计学意义。无论是单纯放疗,还是术前或术后辅助放疗对PSC患者的疗效,还需要通过大样本量研究得到验证,小样本量、区域性试验代表性有限。

4 免疫治疗

免疫检查点是一类在T细胞上传递抑制信号的共刺激表面蛋白,程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体-配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)是研究最多的蛋白,目前抗PD-1/PD-L1治疗已被推荐为晚期或转移性NSCLC的一线治疗方法^[20]。2项大型回顾性肺癌队列研究中,使用自动定量免疫荧光检测到PSC中PD-L1的高表达水平,PSC中的PD-L1水平比传统NSCLC高约40%($P<0.01$)^[21]。在合并分析中,PSC中PD-L1阳性率($\geq 1\%$)为89.4%(59/66),而74.2%的患者中PD-L1高表达($\geq 50\%$)^[22]。

一项评估免疫检查点抑制剂在PSC中的疗效的回顾性分析^[23]结果显示,37例PSC患者在2011—2017年使用免疫检查点抑制剂作为二线治疗方案,无论PD-L1状态如何,其客观缓解率为40.5%,疾病控制率为64.8%,其中在19例有可供PD-L1检测的患者中,只有1例PD-L1阴性;PD-L1阳性患者的客观

缓解率为 58.8%，PD-L1 阴性患者的客观缓解率为 0，但差异无统计学意义。还有研究^[22]发现 PD-L1 的表达与免疫检查点抑制剂治疗后良好的肿瘤反应和无进展生存期相关，在有可供检测 PD-L1 的患者中，70.2%(33/47)的 PD-L1 高表达患者($\geq 50\%$)获得部分或完全缓解，而 PD-L1 在 1%~<50% 的患者占比为 50.0%(5/10)，PD-L1<1% 的患者为 28.6%(2/7)，差异有统计学意义($P=0.026$)；与 PD-L1<1% 的患者相比， $\geq 1\%$ 的患者的无进展生存期较长(14.4 个月 *vs.* 2.7 个月， $P=0.04$)。由此可见，PD-L1 阳性的 PSC 患者免疫治疗效果明显好于 PD-L1 阴性的患者，而 PD-L1 阴性的患者免疫治疗可能仍然有效，这可能是由于免疫系统和肿瘤细胞之间的相互作用^[22,24]。

目前尚无关于免疫检查点抑制剂治疗 PSC 的大规模前瞻性研究，仅有个别病例报告。有研究者报道过帕博利珠单抗(抗 PD-1 单克隆抗体)治疗 1 例 69 岁男性左上肺叶肉瘤样癌患者 5 个周期后，瘤体大小减少了 80% 以上，在 10 个循环结束时可以观察到瘤体大小进一步下降，患者无不良反应发生，在首次入院的 14 个月后，仍然没有不适症状^[25]，这可能是一种可行的 PSC 新疗法。还有研究^[26]报道 1 例用特瑞普利单抗治疗 PD-L1 过表达的 PSC，治疗 5 个周期后瘤体可见明显缩小，当患者病情进展时，特瑞普利单抗联合局部放疗 16 次后瘤体亦可见缩小，后单药治疗患者病情良好，这也为 PSC 患者的治疗提供了一个新选择。

5 靶向治疗

近年来，靶向治疗在 NSCLC 治疗中获得的巨大成功，使科研工作者们致力于探索 PSC 靶向治疗的可能性^[27]。在 ZHOU 等^[28]研究中，91.4% 的中国 PSC 患者携带至少 1 种突变，45% 的患者至少有 1 种可操作的突变，肿瘤蛋白 53(tumor protein p53, TP53)是最常见的突变(74.1%)。除 TP53 外，PSC 患者间质上皮转化外显子 14(mesenchymal-epithelial transition factor 14, METex14)跳跃突变的发生率也较高，可达 31.8%^[29]。已有研究^[27]证明，对于 METex14 突变的 NSCLC 患者，使用上皮间质转化抑制剂治疗可以提高总生存率。

针对 METex14 突变的靶向治疗药物中，赛沃替尼表现突出。在一项上皮间质转化抑制剂治疗 PSC 的临床研究^[30]中包含 25 例 PSC 患者，客观缓解率达 40.0%(10/25)，8 例患者病情稳定，并基于该研究已被批准用于治疗 METex14 突变的患者。还有沃利替尼、克唑替尼、卡马替尼和替波替尼，也被用于治疗携带

METex14 突变基因的 NSCLC 患者，在 ECOG5508 试验中，放疗、卡铂、紫杉醇和贝伐单抗联合治疗失败后，给予克唑替尼治疗，活动水平和疼痛症状得到改善^[31-33]。除此之外，目前尚无 PSC 的相关病例或队列研究报道，仍需进一步探索。

除了上皮间质转化抑制剂外，表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼和奥西替尼)、间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂(克唑替尼)、阿帕替尼、安罗替尼等靶向药物在个别病例报道中有疗效，尚未在临床试验中得到验证^[34]。

6 中医治疗

中医药已被广泛接受为恶性肿瘤治疗的补充药物，晚期癌症患者在姑息治疗期间使用中药，可能会改善患者症状、延长生存期，如在黄芩中可以提取的黄酮类化合物汉黄芩素，主要通过白细胞介素-6(IL-6)/STAT3 信号通路抑制炎症微环境诱导的上皮间质转化；苦参中提取的苦参碱可以下调 PAX2 诱导的上皮间质转化标记物从而抑制肺癌转移；雷公藤属植物中提取的雷公藤甲素能抑制肺癌细胞转移相关基因的表达；大黄酚的化学成分具有诱导细胞凋亡、抗血管生成、抑制肺癌细胞增殖、侵袭和转移等多种作用；白花蛇舌草中的 2-羟基-3-甲基蒽醌通过 IL-6 诱导 JAK2/STAT3 途径诱导细胞凋亡等^[35]。西黄丸在中国已经应用于包括肺癌在内的多种癌症治疗中，ZHANG 等^[36]研究表明西黄丸通过多种信号通路抑制 Lewis 肺癌生长，包括肿瘤坏死因子、雌激素、环鸟苷 3',5'-单磷酸蛋白激酶 G、Apelin 和过氧化物酶体增植物激活受体信号通路，对不能耐受铂类药物的患者显示出良好的临床前景。LI 等^[37]报道了 1 例接受中药治疗梭形细胞癌提高长期生存率的患者，这是晚期梭形细胞癌生存时间最长、肿瘤负担最大的患者，但确切的治疗效果需要进一步研究，因为迄今为止只有一个病例报告。

7 总结

综上所述，与所有的 NSCLC 一样，手术是可切除 PSC 的首选且最佳的治疗方案，但由于 PSC 起病隐匿，临床表现无特异性，且侵袭性强，易发生转移及复发，大多数患者诊断时往往已处于晚期，无手术切除机会。而 PSC 对放化疗不敏感，辅助性放化疗是否有效尚存在争议。近年来，靶向治疗和免疫治疗的飞速发展，为 PSC 晚期患者的治疗提供了新思路。PD-L1 在 PSC 中的表达较高，免疫疗法如帕博利珠单抗、特瑞普利单抗均有治疗 PSC 的实例。针对 METex14 突变的 PSC 患者，赛沃替尼表现突出，而其他靶向药物，如克唑替尼、卡马替尼和替波替尼，已被报道具有

抗肿瘤作用,但对PSC的疗效尚未得到证实。中医药目前在肺恶性肿瘤晚期患者姑息治疗中也发挥一定作用,但对PSC患者是否有效存在争议。目前,关于PSC治疗效果的前瞻性研究很少,未来希望有更多的研究证实各种疗法的效果,为晚期PSC患者提供多样化治疗方案,延长患者总生存期。

参考文献

- [1] ULLAH A, AHMED A, YASINZAI A Q K, et al. Demographics and clinicopathologic profile of pulmonary sarcomatoid carcinoma with survival analysis and genomic landscape[J]. *Cancers*, 2023, 15(9):2469.
- [2] WEI Y, WANG L, JIN Z, et al. Biological characteristics and clinical treatment of pulmonary sarcomatoid carcinoma: a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13(3):635-653.
- [3] YANG Z, SHEN Y, JIANG J, et al. Transformation of two cases of lung adenocarcinoma into pulmonary sarcomatoid carcinoma following treatment[J]. *Can Respir J*, 2021, 2021(2):6661772.
- [4] ARSHI J, SAUER M, YIN F. Rapid sarcomatoid transformation of lung squamous cell carcinoma after neoadjuvant therapy: a case report[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(3):1625-1629.
- [5] STEUER C E, BEHERA M, LIU Y, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: an analysis of the national cancer data base[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3):286-292.
- [6] ZHENG Y, FU Y, ZHONG Q, et al. The treatment of advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(6):727-738.
- [7] MARIE M M, JABER S N, AHMED O F, et al. Resectability in bronchogenic carcinoma: a single-center experience[J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(6):219.
- [8] GANG J, YAN Q, XIANG S, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of pulmonary sarcomatoid carcinoma: a large population analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2):121.
- [9] SUN L, DAI J, CHEN Y, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: experience from SEER database and Shanghai pulmonary hospital[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(2):406-413.
- [10] CHEN M, YANG Q, XU Z, et al. Survival analysis and prediction model for pulmonary sarcomatoid carcinoma based on SEER database[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(31):630885.
- [11] 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.
- [12] LIN Y, YANG H, CAI Q, et al. Characteristics and prognostic analysis of 69 patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(3):215-222.
- [13] DECHOW T, RIERA-KNORRENSCHILD J, HACKANSON B, et al. First-line nab-paclitaxel plus carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of the NEPTUN study[J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(1):141-152.
- [14] LI X, WU D, LIU H, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: progress, treatment and expectations[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12(25):1758835920950207.
- [15] DUAN H, LIANG L, XIE S, et al. The impact of order with radiation therapy in stage III A pathologic N2 NSCLC patients: a population-based study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):809.
- [16] ZOMBORI-TOTH N, KISS S, OSTARIJAS E, et al. Adjuvant chemotherapy could improve the survival of pulmonary sarcomatoid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Oncol*, 2022, 44(9):101824.
- [17] CHAFT J E, SIMA C S, GINSBERG M S, et al. Clinical outcomes with perioperative chemotherapy in sarcomatoid carcinomas of the lung[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(9):1400-1405.
- [18] MANEENIL K, XUE Z, LIU M, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: the mayo clinic experience in 127 patients[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(3):323-333.
- [19] SUN L, DAI J, WANG X, et al. Pulmonary carcinosarcoma: analysis from the Surveillance, Epidemiology and End Results database[J]. In-

- teract Cardiovasc Thorac Surg, 2020, 30(1): 4-10.
- [20] HE X, XU C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy[J]. Cell Res, 2020, 30(8): 660-669.
- [21] VELCHETI V, RIMM D L, SCHALPER K A. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1) [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(6): 803-805.
- [22] BABACAN N A, PINA I B, SIGNORELLI D, et al. Relationship between programmed death receptor-ligand 1 expression and response to checkpoint inhibitor immunotherapy in pulmonary sarcomatoid carcinoma: a pooled analysis [J]. Clin Lung Cancer, 2020, 21(5): 456-463.
- [23] 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.
- [24] LUO Y, WEI J, ZHANG J, et al. Two different patients with pulmonary pleomorphic carcinoma response to PD-1 inhibitor plus anlotinib [J]. Lung Cancer, 2021, 155(5): 170-174.
- [25] 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.
- [26] JIAO Y, LIU M, LUO N, et al. Successful treatment of advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma with the PD-1 inhibitor toripalimab: a case report[J]. Oral Oncol, 2021, 112(14): 104992.
- [27] BREA E, ROTOW J. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: first line and beyond[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2023, 37(3): 575-594.
- [28] ZHOU F, HUANG Y, CAI W, et al. The genomic and immunologic profiles of pure pulmonary sarcomatoid carcinoma in Chinese patients [J]. Lung Cancer, 2021, 153(3): 66-72.
- [29] MAZIERES J, VIOIX H, PFEIFFER B M, et al. MET Exon 14 Skipping in NSCLC: a systematic literature review of epidemiology, clinical characteristics, and outcomes[J]. Clin Lung Cancer, 2023, 24(6): 483-497.
- [30] 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.
- [31] CAMIDGE D R, OTTERSON G A, CLARK J W, et al. Crizotinib in patients with MET-Amplified NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(6): 1017-1029.
- [32] SUN D, XING X, WANG Y, et al. MET fusions are targetable genomic variants in the treatment of advanced malignancies [J] Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 20.
- [33] MATHIEU L N, LARKINS E, AKINBORO O, et al. FDA approval summary: capmatinib and tepotinib for the treatment of metastatic NSCLC harboring MET exon 14 skipping mutations or alterations [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(2): 249-254.
- [34] ZHENG Y, FU Y, ZHONG Q, et al. The treatment of advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. Future Oncol, 2022, 18(6): 727-738.
- [35] WANG K, CHEN Q, SHAO Y, et al. Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133(1): 111044.
- [36] ZHANG Z, WANG J, DUAN H, et al. Traditional Chinese Medicine Xihuang Wan Inhibited Lewis lung carcinoma in a syngeneic model, equivalent to cytotoxic chemotherapy, by altering multiple signaling pathways [J]. In Vivo, 2021, 35(4): 2005-2014.
- [37] LI W, CHEN M, ZHAO Y. Long-term survival in a patient with pulmonary spindle cell carcinoma treated with traditional Chinese medicine [J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: 2018225989.