



双免疫检查点抑制剂联合安罗替尼治疗腺泡状软组织肉瘤1例报告

方杏华, 李伟, 周宇红

引用本文:

方杏华, 李伟, 周宇红双免疫检查点抑制剂联合安罗替尼治疗腺泡状软组织肉瘤1例报告[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 140-144.

FANG X H, LI W, ZHOU Y H. Dual immune checkpoint inhibitors combined with anlotinib in the treatment of alveolar soft part sarcoma: a case report[J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(1): 140-144.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20240434>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件

Immune checkpoint inhibitor-related endocrine adverse events

中国临床医学. 2020, 27(6): 931-937 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200716>

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

中国临床医学. 2020, 27(6): 922-925 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575>

免疫检查点抑制剂治疗的肝脏毒性管理

Management of hepatotoxicity related to immune checkpoint inhibitors treatment

中国临床医学. 2020, 27(6): 926-930 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200562>

肿瘤免疫检查点抑制剂联合治疗策略及临床应用

Combination therapy strategy of tumor immune checkpoint inhibitor and its clinical application

中国临床医学. 2020, 27(6): 909-916 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201041>

免疫检查点抑制剂相关急性心肌梗死病例分析

A case of immune checkpoint inhibitor associated acute myocardial infarction

中国临床医学. 2024, 31(4): 571-576 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240466>

免疫检查点抑制剂相关心脏毒性研究进展

Advances in immune checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity

中国临床医学. 2024, 31(4): 531-536 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240486>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20240434

· 临床病例分析 ·

双免疫检查点抑制剂联合安罗替尼治疗腺泡状软组织肉瘤 1 例报告

方杏华¹, 李 伟², 周宇红^{2*}

1. 上海市吴淞中心医院肿瘤科, 上海 200940

2. 复旦大学附属中山医院肿瘤科, 上海 200032

〔摘要〕 回顾性分析 1 例就诊于复旦大学附属中山医院的腺泡状软组织肉瘤 (alveolar soft part sarcoma, ASPS) 患者的诊治资料。患者初诊为腹腔 ASPS 伴两肺多发转移, 接受纳武利尤单抗+伊匹木单抗治疗 6 周后评估为疾病稳定 (stable disease, SD); 第 7 周开始接受双免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 联合安罗替尼治疗: 纳武利尤单抗 (300 mg, d1, 每 3 周 1 次)+安罗替尼 (8 mg, d1~14, 每 3 周 1 次)+伊匹木单抗 (50 mg, d1, 每 6 周 1 次)。患者第 12 周疗效评估仍为 SD, 给予髂动脉栓塞术及腰大肌病灶容积旋转调强放疗, 并维持双 ICIs 联合安罗替尼治疗, 第 24 周评估为原发病灶及肺部转移灶部分缓解 (partial remission, PR)。治疗期间患者耐受性较好, 不良反应轻微。

〔关键词〕 腺泡状软组织肉瘤; 免疫检查点抑制剂; 血管抑制剂

〔中图分类号〕 R 738.6 〔文献标志码〕 B

Dual immune checkpoint inhibitors combined with anlotinib in the treatment of alveolar soft part sarcoma: a case report

FANG Xinghua¹, LI Wei², ZHOU Yuhong^{2*}

1. Department of Oncology, Shanghai Wusong Central Hospital, Shanghai 200940, China

2. Department of Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 Clinical data of a patient with alveolar soft part sarcoma (ASPS) treated at Zhongshan Hospital, Fudan University were retrospectively analyzed. The patient was initially diagnosed with abdominal ASPS with multiple lung metastases. After 6 weeks of treatment with nivolumab and ipilimumab, the patient achieved stable disease (SD). In the 7th week, the treatment was changed to a combination of nivolumab (30 mg, d1, q3w), anlotinib (8 mg, d1-14, q3w) and ipilimumab (50 mg, d1, q6w). The patient remained SD at the 12th week. The patient then underwent iliac artery embolization and intensity-modulated radiation therapy for the lesion in the psoas major muscle, while continuing the combination treatment. By the 24th week, the evaluation showed partial remission (PR) of both primary tumor and lung metastases. The patient experienced mild adverse reactions during treatment.

〔Key Words〕 alveolar soft part sarcoma; immune checkpoint inhibitor; vascular inhibitor

腺泡状软组织肉瘤 (alveolar soft part sarcoma, ASPS) 是一种罕见的软组织恶性肿瘤, 占所有软组织肉瘤的 0.5%~1%, 全球发病率低于百万分之一, 好发于 15~35 岁, 男女比例为 1:2^[1]。ASPS 一般生长缓慢, 但预后不佳, 且有较高的早期恶性转移风险。本文回顾性分析 1 例 ASPS 患者的诊疗过程, 并复习相关文献, 以期提高临床医师对本病的认识。

1 病例资料

1.1 临床和病理资料 患者为女性, 22 岁, 2023 年 9 月出现咳嗽、咳痰及咯血, 伴活动后胸闷、气促。9 月 14 日, 患者就诊于上海交通大学医学院附属瑞金医院, PET/CT 示左侧腰大肌软组织肿块 (部分同左侧髂腰肌分界不清), 肿块大小 85 mm×70 mm×116 mm, 双肺多发软组织影, 考虑

〔收稿日期〕 2024-04-21 〔接受日期〕 2024-11-09

〔作者简介〕 方杏华, 硕士, 主治医师. E-mail: 2650105843@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: zhou.yuhong@zs-hospital.sh.cn

肺部肿瘤转移。遂行超声引导下左侧腹膜后肿物穿刺，病理诊断为 ASPS (图 1A、图 1B)；免疫组化：CD34(+, 图 1C)，TFE3(+, 图 1D)，MyoD1(浆+), HMB45(+), AE1/AE3(+). 诊断为 ASPS, cT₂N₀M₁, IV期。

1.2 治疗过程 2023 年 9 月 23 日，患者就诊于复旦大学附属中山医院，入院后胸腹部 CT 示左侧腰大肌软组织肿块及双肺散在圆形结节灶 (图 2A、图 2B)。9 月 26 日，患者开始接受双免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint

inhibitors, ICIs) 治疗：纳武利尤单抗 (300 mg, d1, 每 3 周 1 次) + 伊匹木单抗 [50 mg (1 mg/kg), d1, 每 6 周 1 次]。6 周后评估为疾病稳定 (stable disease, SD; 图 2C、图 2D)，患者咯血好转，但活动后气促无明显改善。11 月 7 日 (第 7 周)，患者开始接受双 ICIs 联合安罗替尼治疗：纳武利尤单抗 (300 mg, d1, 每 3 周 1 次) + 安罗替尼 (8 mg, d1~14, 每 3 周 1 次) + 伊匹木单抗 (50 mg, d1, 每 6 周 1 次)。12 月 19 日 (第 12 周) 复查 CT, 评估为 SD (图 2E、图 2F)。

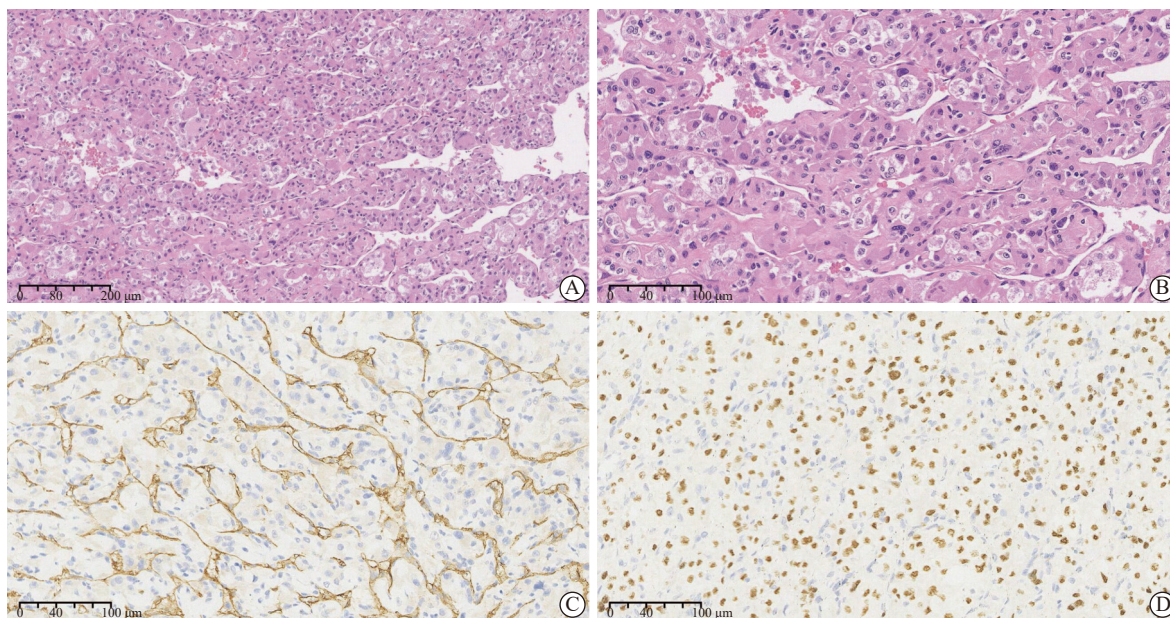


图 1 患者病理诊断结果

Figure 1 Pathological diagnosis results of the patient

A, B: H-E staining on September 14, 2023 showed that the tumor cells in the nodule were arranged in a acinoid-like structure (A), the tumor cells were uniform in size, with clear boundaries, abundant cytoplasm, which was transparent or eosinophil, and vacuolated (B); C, D: Immunohistochemical staining showed positive expression of CD34 (C) and TFE3 (D). Original magnification: $\times 100$ (A), $\times 200$ (B-D).

为加强局部病灶控制，患者于 12 月 20 日接受髂动脉造影+髂动脉栓塞术，术中见左侧髂腰部团块状肿瘤血管丰富。2024 年 1 月 3 日至 1 月 23 日，采用容积旋转调强放疗 (volumetric modulated arc therapy, VMAT) 治疗腰大肌部位病灶：总剂量 4 275 cGy，共 15 次。同时，继续接受安罗替尼联合双 ICIs 治疗。患者胸闷气促症状逐渐改善，于当地医院继续治疗。2024 年 3 月 14 日 (第 24 周) 复查 CT, 显示病灶明显缩小，

评估为部分缓解 (partial remission, PR; 图 2G、图 2H)。至最后 1 次随访 (2024 年 3 月 14 日)，患者维持安罗替尼联合纳武利尤单抗治疗。患者总体耐受性良好，治疗期间主要不良反应包括 1 级甲状腺功能减退、1 级手足综合征。

2 讨论

ASPS 是一种罕见且分化未明确的软组织肉瘤，通常患者有特定的染色体易位 [der(17)t

(X;17)(p11.2;q25)], 导致 ASPSCR1-TFE3 基因融合, 产生 ASPL-TFE3 嵌合融合蛋白^[2-3]。ASPS 最初在 1952 年被描述为“恶性成肌细胞瘤”或“颗粒细胞成肌细胞瘤”, 在组织学上表现为细胞

“巢”松散排列在含有窦状血管通道的结缔组织上, 内皮平坦, 胞质内有特征性的棒状晶体^[4]。这些被毛细血管分开的“巢”看起来像肺泡, 该肿瘤由此得名 ASPS^[4]。

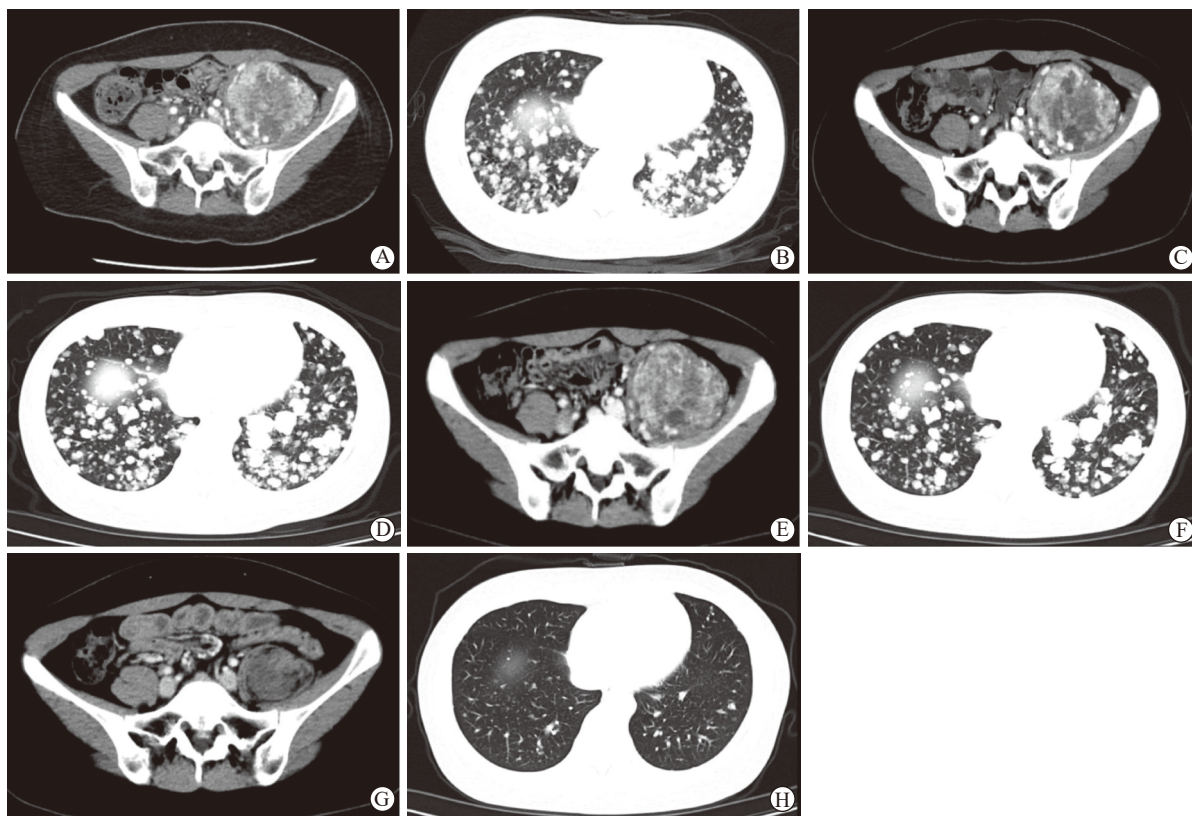


图2 ASPS 患者治疗过程中 CT 影像

Figure 2 The CT images of the ASPS patient during treatment

A, B: Baseline CT on September 26, 2023, revealed a heterogeneous density mass (80 mm×73 mm) in the left lower abdominal iliac fossa, with uneven significant enhancement after contrast and increased tortuous vascular shadows around it (A) and multiple metastases in both lungs (B). C, D: First follow-up CT on November 6, 2023, showed the mass (80 mm×75 mm) in left lower abdominal iliac fossa (C) and multiple metastases in both lungs (D), similar to the previous images. E, F: Second follow-up CT on December 19, 2023, showed the mass (81 mm×74 mm) in the left lower abdominal iliac fossa (E) and multiple metastases in both lungs (F), similar to the previous images. G, H: Third follow-up CT on March 14, 2024, showed the mass (36 mm×44 mm) in the left lower abdominal iliac fossa (G) and significantly remission of metastases in both lungs compared to the previous images (H).

ASPS 可发生在身体各部位, 最常见于四肢 (61%)、躯干 (20%)、头颈部 (9%) 和内脏 (8%) 的深部软组织中^[5]。ASPS 主要临床表现为逐渐增大的软组织肿块, 患者早期症状不明显, 当肿块压迫周围血管、神经及邻近器官时, 出现相应临床症状; 也有部分患者 (如本例患者) 以转移灶引起的症状为首诊。美国国家癌症数据库 (National Cancer Data Base, NCDB) 显示初诊

ASPS 患者中, 41% 处于局限期, 59% 已经出现远处转移, 最常见的转移部位是肺脏、骨骼、脑部和肝脏。ASPS 较其他类型肉瘤发生脑转移的概率更高, 因此初诊 ASPS 患者需行头颅 MRI 排查脑转移^[6]。此外, 原发部位不同, ASPS 的生物学行为也不同, 其中原发于头颈部者远处转移率低, 患者预后好。

局限期 ASPS 首选扩大范围的根治术, 其术

后辅助放疗的效果尚未达成共识。有研究^[7-8]认为, ASPS 充分切除的患者无需进行辅助放疗, 而切缘范围不足的患者行辅助放疗可获益。多项研究^[9-10]显示, 基于蒽环类的术后辅助化疗不能使 ASPS 患者临床获益。JMOG 研究^[7]招募 21 例患者进行新辅助化疗, 结果显示, 不论是阿霉素联合异环磷酰胺、顺铂方案化疗, 还是以顺铂为主的静脉化疗均未使患者临床获益。

晚期 ASPS 以全身治疗为主。对于原发部位 ASPS, 是否手术切除尚存在争议。采用日本骨和软组织肿瘤登记数据库 (Bone and Soft-Tissue Tumor Registry Database, BSTTR) 的研究^[11]显示, 手术和非手术组 ASPS 患者的 5 年疾病特异性生存 (disease specific survival, DSS) 率分别为 68% 和 51% ($P=0.559$); 而采用美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库的研究^[5]显示, 接受手术的 ASPS 患者 5 年总生存 (overall survival, OS) 率显著高于非手术者 (41% vs 10%, $P<0.05$)。传统的全身化疗不能延长晚期 ASPS 患者的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 及 OS^[12]。Fujiwara 等^[13]的研究发现, 近 10 年集中在 ASPS 的免疫治疗及靶向治疗, 显示不论是免疫单药、靶向单药还是两者联合治疗均使患者获益。

ASPS 肿瘤组织常有丰富的血供, 根据其血管生成特性, 多项抗血管治疗相关临床研究被开展。一项 II 期临床研究^[14]显示, 6 例接受帕唑尼的患者中, 有 1 例获得 PR、5 例获得 SD, 中位 PFS 为 5.5 个月, 6 个月 PFS 率为 50%。目前相关文献^[15-17]中, 共 46 例 ASPS 患者接受舒尼替尼治疗, 其中 19 例获得 PR, 24 例患者显示为 SD。有研究^[17]显示, 肿瘤不可切除的 ASPS 患者经舒尼替尼治疗后可获得完全手术切除的机会。一项 I 期临床研究^[18]显示, 4 例 ASPS 患者接受帕博利珠单抗治疗后, 2 例获得 PR (接近完全缓解), 并分别持续 8 个月和 12 个月; 另外 2 例获得 SD。个案报道中, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗^[19]、阿特丽珠单抗^[20]对 ASPS 显示了良好的疗效。而血管抑制剂联合 ICI 对晚期 ASPS 的疗效更显著。

I 期及 II 期临床研究^[21]显示, 7 例接受舒尼替尼联合纳武利尤单抗治疗的患者中, 有 4 例达到 PR; II 期临床研究^[22]中, 11 例接受阿昔替尼联合帕博利珠单抗的患者中, 有 6 例达到 PR、2 例达到 SD, PR 的中位时间为 25.1 周。2023 年发表于 *New England Journal of Medicine* 的一项 II 期研究^[23]显示, 接受阿替利珠治疗的 52 例 ASPS 患者中, 有 19 例 (37%) 达到客观缓解, 其中 1 例完全缓解、18 例 PR, 中位缓解时间为 3.6 (2.1, 19.1) 个月。

本例 ASPS 患者原发部位为腹腔, 初诊时已存在两肺广泛转移, 肿瘤负荷大, 以咯血为首发症状, 病理诊断明确后行纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双 ICIs 方案治疗; 待咯血症状好转后加用安罗替尼抗血管治疗, 6 周后复查 CT, 评估为总体 SD; 联合腹部局部介入栓塞及病灶放疗进行局部控制及激活免疫微环境, 24 周的 CT 显示, 腹部病灶及肺内病灶明显缩小。本例患者接受免疫治疗后所需缓解时间与既往研究^[24]相似, 表明免疫治疗起效需要一定时间。既往鲜见双 ICIs 联合抗血管治疗晚期 ASPS 的报道, 该方案可能成为晚期 ASPS 治疗的一种选择。

伦理声明 无。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 方杏华: 病史整理与分析、文献查阅、撰写初稿; 李伟: 文章修改; 周宇红: 文章设计指导、修改与审核。

参考文献

- [1] JABER O I, KIRBY P A. Alveolar soft part sarcoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139(11): 1459-1462.
- [2] LADANYI M, LUI M Y, ANTONESCU C R, et al. The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL a novel gene at 17q25[J]. *Oncogene*, 2001, 20(1): 48-57.
- [3] 刘浩然, 王筱雯, 张红梅. 腺泡状软组织肉瘤生物学特征及靶向治疗的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(3): 277-281.
- LIU H R, WANG X W, ZHANG H M. Progression in biological characteristics and targeted therapy of alveolar soft part sarcoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020,

- 25(3): 277-281.
- [4] COYNE G O, NAQASH A R, SANKARAN H, et al. Advances in the management of alveolar soft part sarcoma[J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(4): 100775.
- [5] WANG H T, JACOBSON A, HARMON D C, et al. Prognostic factors in alveolar soft part sarcoma: a SEER analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(5): 581-586.
- [6] HAGERTY B L, AVERSA J, DIGGS L P, et al. Characterization of alveolar soft part sarcoma using a large national database[J]. *Surgery*, 2020, 168(5): 825-830.
- [7] OGOSE A, YAZAWA Y, UEDA T, et al. Alveolar soft part sarcoma in Japan: multi-institutional study of 57 patients from the Japanese musculoskeletal oncology group[J]. *Oncology*, 2003, 65(1): 7-13.
- [8] CASANOVA M, FERRARI A, BISOGNO G, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: a report from the Soft-Tissue Sarcoma Italian Cooperative Group[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(11): 1445-1449.
- [9] BRENNAN B, ZANETTI I, ORBACH D, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005)[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(4).
- [10] PAOLUZZI L, MAKI R G. Diagnosis, prognosis, and treatment of alveolar soft-part sarcoma: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(2): 254-260.
- [11] FUJIWARA T, NAKATA E, KUNISADA T, et al. Alveolar soft part sarcoma: progress toward improvement in survival? A population-based study[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 891.
- [12] PORTERA C A Jr, HO V, PATEL S R, et al. Alveolar soft part sarcoma: clinical course and patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution[J]. *Cancer*, 2001, 91(3): 585-591.
- [13] FUJIWARA T, KUNISADA T, NAKATA E, et al. Advances in treatment of alveolar soft part sarcoma: an updated review[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2023, 53(11): 1009-1018.
- [14] KIM M, KIM T M, KEAM B, et al. A phase II trial of pazopanib in patients with metastatic alveolar soft part sarcoma[J]. 2019, 24(1): 20-e29.
- [15] STACCHIOTTI S, NEGRI T, ZAFFARONI N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1682-1690.
- [16] JAGODZIŃSKA-MUCHA P, ŚWITAJ T, KOZAK K, et al. Long-term results of therapy with sunitinib in metastatic alveolar soft part sarcoma[J]. *Tumori*, 2017, 103(3): 231-235.
- [17] LI T, WANG L, WANG H J, et al. A retrospective analysis of 14 consecutive Chinese patients with unresectable or metastatic alveolar soft part sarcoma treated with sunitinib[J]. *Invest New Drugs*, 2016, 34(6): 701-706.
- [18] 周 铁, 李茹恬. 腺泡状软组织肉瘤的免疫治疗进展[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2024, 16(1): 100-105.
- ZHOU T, LI R T. Advances in immunotherapy of alveolar soft part sarcoma[J]. *Chin J Surg Oncol*, 2024, 16(1): 100-105.
- [19] KUO D J, MENELL J S, GLADE BENDER J L. Treatment of metastatic, refractory alveolar soft part sarcoma: case reports and literature review of treatment options in the era of targeted therapy[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38(5): e169-72.
- [20] VANDER JAGT T A, DAVIS L E, THAKUR M D, et al. Pseudoprogression of CNS metastatic disease of alveolar soft part sarcoma during anti-PDL1 treatment[J]. *Radiol Case Rep*, 2018, 13(4): 882-885.
- [21] MARTÍN-BROTO J, MOURA D S, VAN TINE B A. Facts and hopes in immunotherapy of soft-tissue sarcomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(22): 5801-5808.
- [22] WILKY B A, TRUCCO M M, SUBHAWONG T K, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 837-848.
- [23] CHEN A P, SHARON E, O'SULLIVAN-COYNE G, et al. Atezolizumab for advanced alveolar soft part sarcoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(10): 911-921.
- [24] SOMAIAH N, CONLEY A P, PARRA E R, et al. Durvalumab plus tremelimumab in advanced or metastatic soft tissue and bone sarcomas: a single-centre phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 239: 1156-1166.

[本文编辑] 姬静芳

引用本文

方杏华, 李 伟, 周宇红. 双免疫检查点抑制剂联合安罗替尼治疗腺泡状软组织肉瘤 1 例报告[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 140-144.

FANG X H, LI W, ZHOU Y H. Dual immune checkpoint inhibitors combined with anlotinib in the treatment of alveolar soft part sarcoma: a case report[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(1): 140-144. DOI: [10.1025/j.issn.1008-6358.2025.20240434](https://doi.org/10.1025/j.issn.1008-6358.2025.20240434)