

肺肉瘤样癌分子病理学与靶向治疗的研究进展



丁雨薇^{1, 2, 3}, 唐秀珺^{1, 2, 3}, 程 怡^{1, 2, 3}, 朱 柠^{1, 2, 3}, 翁姗姗^{1, 2, 3}, 袁 瑛^{1, 2, 3}

1. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科 (杭州 310000)
2. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤研究所 (杭州 310000)
3. 恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室 (杭州 310000)

【摘要】肺肉瘤样癌是指含有肉瘤或肉瘤样分化成分的非小细胞肺癌,其发病率占非小细胞肺癌总数的 2%~3%。肺肉瘤样癌分化极差,具有高度侵袭性,对铂类为基础的化疗不敏感,治疗手段有限,一直是临床研究关注的重点和难点。现有研究发现肺肉瘤样癌中存在多种基因突变,包括 TP53、EGFR、KRAS、MET 和 ALK 等,以及高 PD-L1 阳性率,这些分子病理学特征有望成为肺肉瘤样癌靶向治疗的新希望。本文聚焦于肺肉瘤样癌分子病理学与靶向治疗研究进展作一综述。

【关键词】肺肉瘤样癌; 靶向治疗; 分子病理学; 精准医学; 免疫治疗

Progress in molecular pathology and targeted therapy of pulmonary sarcomatoid carcinoma

Yu-Wei DING^{1,2,3}, Xiu-Jun TANG^{1,2,3}, Yi CHENG^{1,2,3}, Ning ZHU^{1,2,3}, Shan-Shan WENG^{1,2,3}, Ying YUAN^{1,2,3}

1. Department of Medical Oncology, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China
 2. Cancer Institute, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China
 3. Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, Ministry of Education, Hangzhou 310000, China
- Corresponding author: Ying YUAN, E-mail: yuanying1999@zju.edu.cn

【Abstract】Pulmonary sarcomatoid carcinoma is a non-small cell lung cancer that contains a component of sarcoma or sarcoma-like differentiation, with an incidence of 2% to 3% of the total non-small cell lung cancer. They are poorly differentiated, highly invasive and insensitive to platinum-based chemotherapy. Due to its limited treatment, it has always caused significant difficulty in clinical work. A variety of gene mutations have been found in pulmonary sarcomatoid carcinomas, including TP53, EGFR, KRAS, MET and ALK, as well as high PD-L1 positive rates in recent studies. These molecular characteristics are expected to bring new hope for targeted therapy of pulmonary sarcomatoid carcinomas. This review focuses on pulmonary sarcomatoid carcinoma.

【Keywords】Pulmonary sarcomatoid carcinoma; Targeted therapy; Molecular pathology; Precision medicine; Immunotherapy

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2021.02.06

基金项目: 国家自然科学基金 (81872481)

通信作者: 袁瑛, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: yuanying1999@zju.edu.cn

肺肉瘤样癌是一组罕见、分化极差、高度侵袭性的肿瘤。WHO 把它定义为一类含有肉瘤或肉瘤样分化成分的非小细胞肺癌，其发病率占非小细胞肺癌总数的 2%~3%，占原发性肺癌的 0.1%~0.4%^[1-2]。目前研究认为，肺肉瘤样癌起源于单克隆原始上皮组织，经上皮间质转化致肉瘤样和（或）肉瘤的分化^[3]。可能是因为上皮间质转化机制的存在，肺肉瘤样癌对铂类为基础的化疗不敏感^[4-6]。同样，放疗对肺肉瘤样癌的预后也无明显改善^[4]。一项纳入 127 例肺肉瘤样癌病例的临床研究发现其中位生存期约为 10 个月，5 年生存率仅为 15%^[7]，因此如何改善其预后是目前亟待攻克的难关。由于传统化疗和手术治疗效果不佳，目前有很多研究分析了肺肉瘤样癌分子特征，有望为其治疗带来新的思路。本文着重对肺肉瘤样癌目前的分子病理学研究及治疗进展进行综述。

1 分子病理学特点

WHO 根据形态学将肺肉瘤样癌分为五个亚型：梭形细胞癌、巨细胞癌、多形性癌、癌肉瘤、肺母细胞癌。目前有文献报告的肺肉瘤样癌相关基因有 TP53、EGFR、KRAS、MET 和 ALK 等，这些基因改变可单独存在，也可同时发生，并且在不同的人群中有不同结果的突变谱^[8]。梭形细胞癌和多形性癌常发生 TP53、EGFR、KRAS、MET 的突变。癌肉瘤中最常见的是 TP53 突变，很少出现 EGFR 和 KRAS 突变^[9]。考虑到该疾病遗传背景的差异，全面的基因谱分析显得至关重要。

1.1 TP53 基因

TP53 基因又称为 P53，是一种涉及细胞周期控制和基因组完整保存的抑癌基因，在人类各种类型的恶性肿瘤（包括其他类型的肺癌）中常见。有学者对 32 例中国肺肉瘤样癌患者进行了基因检测，发现其中突变率最高的基因是 TP53（69%）。TP53 突变一般发生在 5 号到 8 号外显子之间，肺腺癌和鳞癌一般突变在 8 号外显子上，而肺肉瘤样癌大多数突变在 7 号外显子上^[10-12]。在肺肉瘤样癌中，TP53 突变与吸烟密切相关，可能发生 G:A 到 T:A 或 A:T 到 G:C 的转化。TP53 常见的突变类型为 V157F 和 R273L，可伴有其他基因的突变，如与 EGFR 和 PI3KCA 发生共同突变^[6]。研究者认为 TP53 突变不是肺肉瘤样癌的驱动基

因，而可能是遗传不稳定性增加的副作用^[13]。此外，TP53 突变状态也影响肺肉瘤样癌的预后，高表达 TP53 患者的无进展生存期和总生存期较低表达的长^[14]。

1.2 EGFR 基因

肺肉瘤样癌中 EGFR 突变频率存在争议。有 18% 的日本肺肉瘤样癌患者携带 EGFR 突变^[15]，而在美国 30% 的肺肉瘤样癌检测出 KRAS 突变，却未检测出 EGFR 突变，同样在欧洲患者中也未发现 EGFR 突变^[16]。在一些小样本研究中，肺肉瘤样癌的 EGFR 突变频率在 5%~28% 之间不等^[6,9,17-18]，低于非小细胞肺癌。其突变类型主要为 19 号外显子缺失、21 号外显子 L858R 突变、20 号外显子插入、21 号外显子 K860I 突变、19 号外显子 I759T 突变等^[19]。目前也有报道 D1014G、G485S、K757R、G724S 和 L861Q 等罕见突变^[12]。

1.3 KRAS 基因

KRAS 基因突变在非小细胞肺癌里常见，肺腺癌 KRAS 突变频率约为 25%，肺鳞癌 KRAS 突变频率约为 5%，其中长期吸烟的非亚裔患者 KRAS 突变频率则更高，这是由于烟草可引发包含 KRAS 在内的 RAS 基因突变，与肿瘤的发生发展有密不可分的关系^[20]。同样，KRAS 突变也是肺肉瘤样癌的常见突变之一。有研究报道，肺肉瘤样癌中 KRAS 突变频率高达 34%^[19]。Fallet 等对 81 例肺肉瘤样癌患者进行基因检测，发现 KRAS 突变大多存在于含有腺癌成分的肉瘤样癌中，其中 KRAS G12C 为最常见的突变类型^[6]。有研究发现，在含有腺癌成分的肺肉瘤样癌患者中，KRAS 突变与较低的生存率显著相关^[21]，提示 KRAS 突变状态可作为评估肺肉瘤样癌预后的指标。

1.4 MET 基因

MET 基因表达在上皮细胞中显著上调，而在肉瘤样细胞中表达下降，证明了 MET 基因在肺癌上皮间质转化机制中发挥重要的作用^[22]。c-MET 通路异常激活主要包括 MET 14 外显子跳跃突变、MET 扩增和 MET 过表达 3 种类型，最常见的是 MET 14 外显子跳跃突变。尽管所分析的癌种病理类型不同，但 MET 14 外显子跳跃突变似乎特别常见于肺肉瘤样癌中，研究发现 MET 14 外显子跳跃突变在大约 3%~4% 的腺癌患者和 22% 的肉瘤样癌患者中出现^[5]。有研究用免疫荧光原位杂交技术检测出 98 例肺肉瘤样癌患者中 25 例存

在 MET 基因的突变, 频率高达 25.6%, 并且此研究发现 ALK 伴有 MET 突变的频率有 20%, 提示 ALK 基因和 MET 基因可能存在协同作用^[22]。还有研究通过基因功能试验猜测 MET 基因和 PIK3CA 基因存在共同突变^[5], 但仍需进一步的验证。最近一项研究在 9% (4/46) 的中国肺癌样癌患者中检测到 MET 14 外显子跳跃突变, 而没有其他常见的靶点突变^[23]。携带 MET 14 外显子跳跃突变的患者往往比其他患者年龄更大, 同时在未经任何酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 治疗下, MET 14 外显子跳跃突变患者的无进展生存期较其他患者短^[24]。

1.5 ALK基因

ALK 基因重排是肺癌样癌发生发展过程中的事件之一, 而且和 7 号染色体、17 号染色体密切相关。有研究发现, 在 141 例中国肺癌样癌患者中, ALK 基因发生重排的概率为 3.5%^[25]。ALK 基因和 MET 基因常常发生共同突变, 影响如 SRC 和 FAK 等信号通路的非随机活化, 导致肿瘤的扩增甚至转移, 同时靶向这两个基因的药物或许疗效更佳^[22]。

1.6 PD-L1

PD-1 是近年发现的一种负性共刺激分子。PD-L1 是 PD-1 的配体, PD-1 与 PD-L1 结合后可提供抑制性信号, 诱导 T 细胞凋亡, 抑制 T 细胞的活化和增殖。PD-L1/PD-1 抗体属于免疫检查点抑制剂, 帮助 T 细胞恢复对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。免疫检查点抑制剂已证实可显著改善非小细胞肺癌患者的无进展生存期和总生存期^[26]。一项比较肺癌样癌和其他类型非小细胞肺癌 PD-L1 表达水平的研究中, 69.2% 的肺癌样癌 PD-L1 表达阳性, 另有 27.4% 的其他类型非小细胞肺癌 PD-L1 表达阳性^[27]。甚至有报道肺癌样癌 PD-L1 阳性率高达 90%, 同时有研究指出高表达的 PD-L1 是其预后不良的独立危险因素^[28-29]。

PD-L1 表达上调是肿瘤细胞为了逃过免疫监视而发生的变化, 上调后可能发生了 PTEN 的缺失或者 MEK/ERK 信号通路的激活^[30]。研究表明 PD-L1 表达与总的基因突变负荷呈正相关, 尤其与 KRAS 突变状态相关^[31], 而与 EGFR、APC、PTEN、PIK3CA、TP53 和 STK11 基因的突变无明显关联。多项研究发现肺癌样癌基因突变率高,

总体突变负荷大, 易引起强烈免疫反应, 从而提高免疫治疗的有效率^[31-33]。

1.7 其他基因

BRCA1 和 BRCA2 基因与肾透明细胞癌转化成肉瘤样癌相关^[34], 在肺癌样癌中也有发现, 可能成为 PARP 抑制剂药物的靶点^[20]。Ge 等研究发现仅在复发肺癌样癌患者中观察到罕见的 PHF20-NTRK1 融合, 很可能是在疾病进展期间新获得的, 这类患者或许能从 TRK 抑制剂治疗中获益^[35]。此外, BRAF、HER2、RET、AKT1、JAK3、NRAS、PIK3CA、STK11、IDH1、NOTCH1 等基因也被陆续发现^[10]。

2 靶向治疗进展

2.1 TP53基因

一种称为 PRIMA-1 的小分子物质可作为靶向 TP53 基因突变的治疗希望, 已有相关实验证明其对骨肉瘤细胞及结肠癌细胞有抑制作用^[36], 但在肺癌中暂无 TP53 靶向药物研究。

2.2 EGFR基因

EGFR 基因的第 19 号及 21 号外显子在肺癌中是常见突变位点, 推荐使用表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 类药物靶向治疗。在肺癌样癌患者中已发现使用 EGFR-TKI 类药物的案例: 1 例 EGFR 基因 19 号外显子缺失的肺癌样癌患者在接受 EGFR-TKI 类药物作为一线治疗后, 获得了疾病完全缓解, 并持续了 35 个月^[37]。另有 1 例 EGFR 野生型肺癌样癌患者在一线放化疗后出现了疾病进展, 转移灶重新基因检测显示 EGFR 基因 21 号外显子 L858R 突变, 口服厄洛替尼后获得了 6 个月的无进展生存期^[38]。目前针对 EGFR 基因敏感突变的肺癌样癌患者使用 EGFR-TKI 类药物治疗的临床获益尚不明确, 需要更大规模的随机对照试验提供充足证据, 为患者提供更多靶向治疗的选择机会。

2.3 KRAS基因

目前有一种仅针对 KRAS G12C 突变的抑制剂 AMG510, I 期临床结果显示 AMG510 治疗 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌患者的客观缓解率为 48%, 疾病控制率为 96%^[39], 未来同样有望应用于肺癌样癌。另外, 肺癌样癌与肺腺

癌在分子基础上有一定的相似性，也有研究提出 KRAS 突变的非小细胞肺癌可使用 MEK 抑制剂进行靶向治疗^[40]。在 1 例 KRAS 突变的肺巨细胞癌患者中发现 KRAS 基因突变可能对 CDK 4/6 抑制剂（阿贝西利）或 MEK 抑制剂（曲美替尼）敏感^[41]。

2.4 MET 基因

克唑替尼能有效抑制 MET 外显子 14 跳跃突变细胞株的生长，很多个案也报道了 MET 突变的肺肉瘤样癌患者在使用克唑替尼后获得了部分缓解^[5,42-43]。同时，2019 年美国癌症研究协会年会上报告了沃利替尼治疗 MET 外显子 14 跳跃突变肺癌的研究结果，其中 11 例肺肉瘤样癌患者中，6 例获得部分缓解，4 例获得疾病稳定，1 例出现疾病进展，证明沃利替尼存在一定疗效。因此 MET 也是肺肉瘤样癌有效靶向治疗的重要预测生物标志物，临床上应鼓励对肺肉瘤样癌患者进行 MET 基因的筛查。

2.5 ALK 基因

对 ALK 基因重排的肺腺癌，ALK 抑制剂克唑替尼和色瑞替尼等靶向药物已被 FDA 认可。1 例 ALK 重排的晚期肺肉瘤样癌患者，接受克唑替尼治疗后获得了 7 个月的部分缓解^[44]。但也有 1 例 KRAS 突变和 ALK 重排共存的晚期肺肉瘤样癌患者，在含铂两药化疗失败后口服克唑替尼，疾病仍快速进展^[45]。由于目前案例较少，针对 ALK 基因的靶向药物在肺肉瘤样癌中的价值仍需进一步的探讨。另外，目前缺乏 ALK 基因与肺肉瘤样癌预后相关的研究。

2.6 PD-L1

KEYNOTE-024 研究已证明，对于 PD-L1 表达水平 $\geq 50\%$ 的非小细胞肺癌，帕博利珠单抗单药与含铂类两药化疗相比，显著延长了中位无进展生存期（10.3 个月 VS. 6.0 个月）和中位总生存期（26.3 个月 VS. 14.2 个月）^[46]。目前也有帕博利珠单抗治疗 PD-L1 高表达肺肉瘤样癌患者成功案例的报道：1 例 PD-L1 表达水平 $> 50\%$ 的 III 期肺肉瘤样癌患者，由于基础疾病原因，存在手术禁忌，选择尝试帕博利珠单抗，治疗 5 个周期后肿瘤缩小了 80% 以上，无进展生存期长达 14 个月^[47]。一项纳入了 37 例晚期肺肉瘤样癌患者的研究显示，中位 PD-L1 表达水平为 70%（表达区间为 0%~100%），在接受纳武利尤单抗为主

要免疫药物治疗后获得了 40.5%（15/37）的客观缓解率、64.9%（24/37）的疾病控制率和 12.7 个月的中位总生存期^[48]。另一项汇总分析显示，即使 PD-L1 表达水平 $< 1.0\%$ ，仍有 28.6%（2/7）的肺肉瘤样癌患者在使用免疫检查点抑制剂后观察到了部分或完全缓解^[49]。因此，肺肉瘤样癌患者可尝试使用抗 PD-L1/PD-1 药物靶向治疗。

另外，CD47 也是目前正在研究的新型免疫检查点。现经证实应用抗 CD47 抗体等方式阻断 CD47/SIRP α 轴可引起体内抗肿瘤免疫反应^[50]，并与靶向适应性免疫系统的免疫检查点抑制剂产生协同作用^[51]。有研究发现在肺肉瘤样癌中，PD-L1 与 CD47 处于共表达状态，且与更差的预后相关^[52]。未来 PD-L1/CD47 有望成为肺肉瘤样癌患者双重靶向治疗的新型预测标记物。肺肉瘤样癌的基因改变及相应靶向治疗详见表 1。

表 1 肺肉瘤样癌中基因改变及相应靶向治疗
Table 1. Gene mutation and corresponding targeted therapy in pulmonary sarcomatoid carcinoma

突变基因	靶向治疗药物
EGFR	EGFR-TKI: 吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、埃克替尼、奥希替尼
KRAS	AMG510 抑制剂: 曲美替尼
MET	MET-TKI: 克唑替尼、沃利替尼、卡帕替尼
ALK	ALK-TKI: 克唑替尼、劳拉替尼、色瑞替尼
PD-L1	PD-L1 抑制剂: 帕博利珠单抗、纳武利尤单抗

3 结语

靶向治疗及免疫治疗是肺肉瘤样癌治疗领域的新方向，需要更成熟的体内外实验及临床研究继续进行深入的探索和验证。总体来说，建议肺肉瘤样癌患者在条件可及的情况下进行基因检测，尤其是对于治疗选择有限的晚期患者，这或将为他们提供生的希望。如患者存在 EGFR、KRAS、MET、ALK 等有意义的基因突变，在符合临床药物适应证的前提下，可以选择尝试相应抑制剂，相较于常规效果不佳的化疗方案，或将获益更大。同样的，对于 PD-L1 高表达的患者，早期尝试抗 PD-L1/PD-1 药物靶向治疗能够很大程度上提升患者的生存质量。肺肉瘤样癌的突变基因以及作用机制的研究有待进一步深入探讨。

参考文献

- 1 Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction

- to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1240–1242. DOI: [10.1097/JTO.0000000000000663](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000663).
- 2 Yendamuri S, Caty L, Pine M, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis[J]. *Surgery*, 2012, 152(3): 397–402. DOI: [10.1016/j.surg.2012.05.007](https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.05.007).
 - 3 Cates JM, Dupont WD, Barnes JW, et al. Markers of epithelial–mesenchymal transition and epithelial differentiation in sarcomatoid carcinoma: utility in the differential diagnosis with sarcoma[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2008, 16(3): 251–262. DOI: [10.1097/PAL.0b013e318156e9b4](https://doi.org/10.1097/PAL.0b013e318156e9b4).
 - 4 Bae HM, Min HS, Lee SH, et al. Palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2007, 58(1): 112–115. DOI: [10.1016/j.lungcan.2007.05.006](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.05.006).
 - 5 Liu X, Jia Y, Stoopler MB, et al. Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable MET gene mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 794–802. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.0674](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.0674).
 - 6 Fallet V, Saffroy R, Girard N, et al. High-throughput somatic mutation profiling in pulmonary sarcomatoid carcinomas using the LungCarta™ Panel: exploring therapeutic targets[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1748–1753. DOI: [10.1093/annonc/mdv232](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv232).
 - 7 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): e323–e333. DOI: [10.1016/j.clcc.2017.12.008](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.12.008).
 - 8 Wang S, Chen R, Tang Y, et al. Comprehensive genomic profiling of rare tumors: routes to targeted therapies[J/OL]. *Frontiers in Oncology*, 2020. [Access on 2020–07–15]. DOI: [10.3389/fonc.2020.00536](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00536).
 - 9 王恩华, 张杰. 临床病理诊断与鉴别诊断——气管、肺、胸膜及纵隔疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018. [Wang EH, Zhang J. Clinicopathological diagnosis and differential diagnosis—diseases of trachea, lung, pleura and mediastinum[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.]
 - 10 Chang YL, Wu CT, Shih JY, et al. EGFR and p53 status of pulmonary pleomorphic carcinoma: implications for EGFR tyrosine kinase inhibitors therapy of an aggressive lung malignancy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(10): 2952–2960. DOI: [10.1245/s10434-011-1621-7](https://doi.org/10.1245/s10434-011-1621-7).
 - 11 Terra SB, Jang JS, Bi L, et al. Molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma: analysis of 33 cases[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(8): 824–831. DOI: [10.1038/modpathol.2016.89](https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.89).
 - 12 Liang X, Li Q, Xu B, et al. Mutation landscape and tumor mutation burden analysis of Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(9): 1061–1068. DOI: [10.1007/s10147-019-01454-6](https://doi.org/10.1007/s10147-019-01454-6).
 - 13 Lococo F, Gandolfi G, Rossi G, et al. Deep sequencing analysis reveals that kras mutation is a marker of poor prognosis in patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(8): 1282–1292. DOI: [10.1016/j.jtho.2016.04.020](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.020).
 - 14 Travis WD. Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(11): 1645–1658. DOI: [10.1043/2010-0086-RAR.1](https://doi.org/10.1043/2010-0086-RAR.1).
 - 15 Kaira K, Horie Y, Ayabe E, et al. Pulmonary pleomorphic carcinoma: a clinicopathological study including EGFR mutation analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(4): 460–465. DOI: [10.1097/JTO.0b013e3181ce3e3c](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181ce3e3c).
 - 16 Pelosi G, Gasparini P, Cavazza A, et al. Multiparametric molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals a nonrandom amplification of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3): 507–514. DOI: [10.1016/j.lungcan.2012.05.093](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.05.093).
 - 17 Jiang X, Liu Y, Chen C, et al. The value of biomarkers in patients with sarcomatoid carcinoma of the lung: molecular analysis of 33 cases[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(4): 288–296. DOI: [10.1016/j.clcc.2011.11.004](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.11.004).
 - 18 Sim JK, Chung SM, Choi JH, et al. Clinical and molecular characteristics of pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(4): 737–744. DOI: [10.3904/kjim.2017.245](https://doi.org/10.3904/kjim.2017.245).
 - 19 Schrock AB, Li SD, Frampton GM, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinomas commonly harbor either potentially targetable genomic alterations or high tumor mutational burden as observed by comprehensive genomic profiling[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(6): 932–942. DOI: [10.1016/j.jtho.2017.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.03.005).

- 20 Pécuchet N, Vieira T, Rabbe N, et al. Molecular classification of pulmonary sarcomatoid carcinomas suggests new therapeutic opportunities[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1597–1604. DOI: [10.1093/annonc/mdx162](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx162).
- 21 Mehrad M, Roy S, Laframboise WA, et al. Kras mutation is predictive of outcome in patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *Histopathology*, 2018, 73(2): 207–214. DOI: [10.1111/his.13505](https://doi.org/10.1111/his.13505).
- 22 Pelosi G, Gasparini P, Conte D, et al. Synergistic activation upon met and ALK coamplification sustains targeted therapy in sarcomatoid carcinoma, a deadly subtype of lung cancer[J]. *J Thor Oncol*, 2016, 11(5): 718–728. DOI: [10.1016/j.jtho.2016.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.01.009).
- 23 Yu Y, Zhang Q, Zhang J, et al. Prevalence of MET exon 14 skipping mutation in pulmonary sarcomatoid carcinoma patients without common targetable mutations: a single-institute study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(4): 909–913. DOI: [10.4103/jcr.t.JCRT_591_18](https://doi.org/10.4103/jcr.t.JCRT_591_18).
- 24 Li Y, Gao L, Ma D, et al. Identification of MET exon14 skipping by targeted DNA- and RNA-based next-generation sequencing in pulmonary sarcomatoid carcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2018, 122: 113–119. DOI: [10.1016/j.lungcan.2018.06.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.06.001).
- 25 Chen X, Zhang Y, Lu J, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma with ALK rearrangement: frequency, clinical-pathologic characteristics, and response to ALK inhibitor[J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(2): 115–120. DOI: [10.1016/j.tranon.2016.11.009](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.11.009).
- 26 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455–2465. DOI: [10.1056/NEJMoa1200694](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200694).
- 27 Velcheti V, Rimm DL, Schalper KA. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1) [J]. *J Thor Oncol*, 2013, 8(6): 803–805. DOI: [10.1097/JTO.0b013e318292be18](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318292be18).
- 28 Kim S, Kim MY, Koh J, et al. Programmed death-1 ligand 1 and 2 are highly expressed in pleomorphic carcinomas of the lung: comparison of sarcomatous and carcinomatous areas[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2698–2707. DOI: [10.1016/j.ejca.2015.08.013](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.013).
- 29 张子涵, 张中冕, 李静, 等. 肺肉瘤样癌高表达 PD-L1、RAB1A 及其临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(7): 1059–1063. DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2018.07.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2018.07.004). [Zhang ZH, Zhang ZM, Li J, et al. Significance of the high expression of PD-L1 and RAB1A in pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2018, 34(7): 1059–1063.]
- 30 Vieira T, Antoine M, Hamard C, et al. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1) and strong immune-cell infiltration by TCD3 cells and macrophages[J]. *Lung Cancer*, 2016, 98: 51–58. DOI: [10.1016/j.lungcan.2016.05.013](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.05.013).
- 31 Lococo F, Torricelli F, Rossi G, et al. Inter-relationship between PD-L1 expression and clinic-pathological features and driver gene mutations in pulmonary sarcomatoid carcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2017, 113: 93–101. DOI: [10.1016/j.lungcan.2017.09.009](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.09.009).
- 32 Nakagomi T, Goto T, Hirotsu Y, et al. New therapeutic targets for pulmonary sarcomatoid carcinomas based on their genomic and phylogenetic profiles[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(12): 10635–10649. DOI: [10.18632/oncotarget.24365](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24365).
- 33 Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. 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](https://doi.org/10.1126/science.aaa1348).
- 34 Bi M, Zhao S, Said JW, et al. Genomic characterization of sarcomatoid transformation in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(8): 2170–2175. DOI: [10.1073/pnas.1525735113](https://doi.org/10.1073/pnas.1525735113).
- 35 Ge J, Yao B, Huang J, et al. Molecular genetic characterization reveals linear tumor evolution in a pulmonary sarcomatoid carcinomas patient with a novel phf20-ntrk1 fusion: a case report[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 592. DOI: [10.1186/s12885-019-5780-4](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5780-4).
- 36 Bykov VJ, Issaeva N, Shilov A, et al. Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low-molecular-weight compound[J]. *Nat Med*, 2002, 8(3): 282–288. DOI: [10.1038/nm0302-282](https://doi.org/10.1038/nm0302-282).
- 37 Tamura Y, Fujiwara Y, Yamamoto N, et al. Retrospective analysis of the efficacy of chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8(1): 800. DOI: [10.1186/s13104-015-1762-z](https://doi.org/10.1186/s13104-015-1762-z).
- 38 Zou F, Xie G, Ma JA, et al. Epidermal growth factor receptor mutation heterogeneity analysis of pulmonary sarcomatoid carcinoma successfully treated with erlotinib:

- a case report[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(5): 2239–2243. DOI: [10.3892/ol.2015.3057](https://doi.org/10.3892/ol.2015.3057).
- 39 Fakih M, O'Neil B, Price TJ, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 3003. DOI: [10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3003](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3003).
- 40 Pelosi G, Scarpa A, Manzotti M, et al. K-ras gene mutational analysis supports a monoclonal origin of biphasic pleomorphic carcinoma of the lung[J]. *Mod Pathol*, 2004, 17(5): 538–546. DOI: [10.1038/modpathol.3800058](https://doi.org/10.1038/modpathol.3800058).
- 41 Li X, Zhang Z, Liu J, et al. Molecular features of giant-cell carcinoma of the lung: a case report and literature review[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 751. DOI: [10.2147/OTT.S150124](https://doi.org/10.2147/OTT.S150124).
- 42 Mansfield AS, Roden AC, Boland JM. Towards a molecular classification of pulmonary sarcomatoid carcinomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(6): 910–912. DOI: [10.1016/j.jtho.2017.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.012).
- 43 Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 3048–3056. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2061](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2061).
- 44 Lin L, Huang F, Chen F, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged pulmonary pleomorphic carcinoma successfully treated with crizotinib[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(8): 3491–3497. DOI: [10.1177/0300060517748262](https://doi.org/10.1177/0300060517748262).
- 45 Chen F, Gu Q, Hu C, et al. Poor prognosis of pulmonary sarcomatoid carcinoma with KRAS mutation and ALK fusion[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3321–3325. DOI: [10.2147/OTT.S196751](https://doi.org/10.2147/OTT.S196751).
- 46 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823–1833. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774).
- 47 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. DOI: [10.12998/wjcc.v8.i1.97](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i1.97).
- 48 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. DOI: [10.1016/j.jtho.2020.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.014).
- 49 Babacan NA, Pina IB, 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): e456–e463. DOI: [10.1016/j.clcc.2020.02.022](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.022).
- 50 Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Cell*, 2009, 138(2): 286–299. DOI: [10.1016/j.cell.2009.05.045](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.045).
- 51 Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, et al. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-hodgkin lymphoma[J]. *Cell*, 2010, 142(5): 699–713. DOI: [10.1016/j.cell.2010.07.044](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.044).
- 52 Yang Z, Xu J, Li R, et al. PD-L1 and CD47 co-expression in pulmonary sarcomatoid carcinoma: a predictor of poor prognosis and potential targets of future combined immunotherapy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(12): 3055–3065. DOI: [10.1007/s00432-019-03023-w](https://doi.org/10.1007/s00432-019-03023-w).

收稿日期: 2020 年 11 月 13 日 修回日期: 2020 年 12 月 31 日
本文编辑: 李 阳 曹 越

引用本文: 丁雨薇, 唐秀珺, 程怡, 等. 肺肉瘤样癌分子病理学与靶向治疗的研究进展 [J]. 医学新知, 2021, 31(2): 138–144. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.02.06](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.02.06)
Ding YW, Tang XJ, Cheng Y, et al. Progress in molecular pathology and targeted therapy of pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(2): 138–144. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.02.06](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.02.06)