**题目：免疫疗法联合化疗治疗哺乳期化生性乳腺癌患者1例**

**作者：徐楚楚 指导教师：高秀飞教授**

**单位：浙江省中医院乳腺科**

**联系地址：浙江省杭州市上城区邮电路54号**

**联系方式：18868103252**

**摘要：背景与目的：**化生性乳腺癌(Metaplastic breast cancer, MBC)是一种罕见的乳腺癌亚型，恶性程度高，预后差。抗PD -1治疗是近年来兴起的一种新型免疫疗法，文献中对化生性乳腺癌有明显疗效。**病例总结**:我们报道了1例罕见的乳腺化生性乳腺癌，手术治疗后迅速进展。先后接受2个周期EC(表柔比星+环磷酰胺)化疗和2个周期抗PD -1免疫治疗联合白蛋白紫杉醇化疗，均失败。患者最终因肿瘤压迫呼吸衰竭死亡。**结论:**哺乳期妇女在发现乳腺异常症状后应及时进行详细的检查，以尽早发现乳腺癌。抗PD -1治疗MBC的疗效需要更大规模的临床研究数据。仅根据PD-1阳性率来决定是否选择抗PD-1免疫治疗是不够的。

**1.介绍**

化生性乳腺癌(MBC)是一种侵袭性很强并且异质性强的罕见侵袭性癌症，占所有乳腺癌的0.2-5% [1]。这种恶性肿瘤的组织学特征是至少存在两种细胞类型，典型的上皮和间叶成分[2]。WHO对乳腺肿瘤的新分类将MBC分为5个组织学亚型:鳞状细胞癌(SqCC)、梭形细胞癌(SpCC)、MBC伴异源间质分化(MBCHMD)、低级别腺鳞癌(LGASC)和纤维瘤样MBC (FLMBC)[1]。大多数MBC为三阴性表型，不表达雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)或人表皮生长因子受体2 (HER2)。MBC的5年生存率为44% ~ 65.3%，TNBC[3]的5年生存率为78% ~ 90.6%。

目前，传统的治疗方法包括手术、化疗和放疗。然而，MBC对包括蒽环类、环磷酰胺和紫杉醇在内的常规化疗药物反应较差，且无显著的生存获益。[4 5] 因此，寻找针对潜在分子靶点的更好的系统治疗方法是当务之急。研究发现PD-L1在MBC中的表达率为40%-70%，明显高于非化生TNBC中的表达率[6-8]。最近，一个病例报告显示，化疗难治性化生乳腺癌患者明显受益于抗PD -1联合紫杉醇治疗。这些结果表明PD-1/PD-L1免疫治疗可能是MBC的一种潜在治疗方法。然而，我们使用抗PD-L1联合化疗治疗1例PD-L1高表达MBC患者后，病情进展迅速，提示采用免疫疗法治疗MBC有许多亟待思考与研究的问题。

2**.案例分析**

2020年9月16日，患者，女，38岁，产后9月，因“发现左侧内上象限巨大肿块6月”来我院就诊。6个月前，患者自诉在左乳内上摸到一个类似鸽子蛋的肿块，但无疼痛、皮肤变化等症状。当地医院的乳房超声检查提示为乳腺脓肿。因此，患者没有接受任何治疗。该肿块在过去的一个月里迅速增大，并伴有疼痛。

查体:哺乳期乳腺变化。左上 乳房可扪及一个约6\*10cm的大肿块。质地坚硬，呈分叶状，边界不清，表面光滑，不易移动。左侧腋下可见肿大固定淋巴结。我院超声示：左乳多发低回声区，较大肿块大小约9.5\*6.3cm，边界不清且不规则(图1)。我们立即在超声引导下对肿块及左侧腋窝淋巴结进行空心针穿刺活检。活检结果显示左乳为化生性乳腺癌伴淋巴结转移。经过全院病例讨论后，我们于2020年10月13日行改良左侧乳腺癌根治术及腋窝淋巴结清扫术。病理结果:化生型乳腺癌，由梭形细胞和上皮样细胞组成。细胞的异型性明显。可见广泛坏死及血管内癌栓，乳头及皮肤未见癌浸润。肿瘤基底切缘阳性。腋窝有4个淋巴结转移(4/26)。免疫组化染色结果:ER-阴性，PR-阴性，CerbB-2-阴性，Ki-67阳性40%，P53阳性60%，CK5/6阳性，EGFR阳性(图2)。

术后10天，患者右侧胸壁剧烈疼痛。肺部CT示胸骨旁两侧胸壁有异常软组织影，考虑胸膜转移。腰椎磁共振成像显示第4椎体骨质破坏，伴有压缩性骨折和骨髓水肿，考虑骨转移(图3)。2020年10月23日至11月10日，患者接受了表柔比星(130mg)联合环磷酰胺(0.9g)化疗治疗2个周期。化疗疗效评价为SD(病情稳定)。在医生的建议下，患者进行第二代基因测序。基因检测结果：突变基因为TERT、NF2、TP53、EGFR；程序性死亡配体1表达阳性(TPS=60%， CPS=65)(图4) 。2020年11月25日至12月16日，患者接受了抗程序性死亡-1治疗(卡瑞利珠单抗200mg)联合化疗(白蛋白紫杉醇380mg)。然而，该患者病情继续迅速进展，胸壁肿块变大破溃(图5)。2021年1月15日，患者死于肿瘤压迫导致的呼吸衰竭。

**3. 讨论**

在这个病例中，该名患者疾病进展迅速，术后10天出现胸壁复发，3个月后死亡。根据既往文献报道，MBC的平均总生存期(OS)较短，但其OS在发生转移[9]后仍达到8个月。一系列的临床和病理特征可能对预测预后有重要意义。预后不良最显著的指标为:肿瘤大小大、细胞角蛋白5/6、EGFR表达[10 11]、Ki-67高表达、淋巴结受累[12 13]。患者为哺乳期妇女，起初被误诊为乳腺炎。因此，当患者被诊断为化生性乳腺癌时，已经是晚期乳腺癌。尽管我们对她的乳腺癌进行了根治性乳房切除术(保留胸小肌)，但基底切除边缘仍然是阳性的。并且由于病情发展迅速，病人无法接受更彻底的清除手术。边缘阳性可能与随后的胸壁转移[14]密切相关。

化疗是三阴性乳腺癌的主要全身治疗方法。然而，化疗对MBC的影响存在争议。在对2500例MBC患者的回顾中，他们发现使用化疗(19.4% 新辅助化疗，57.4%辅助化疗)与不使用化疗(24.9%)相比，显著改善患者生存期，但使用的特定化疗方案未被报道[15]。然而，在其他研究中，化疗的结果令人失望，特别是新辅助化疗。在对1137例MBC患者的研究中，化疗组(21.1%)和非化疗组(24.3%)相比，对MBC患者的乳腺癌特异性死亡(BCSD)没有改善。在Willard Wong的研究中，44例接受NAC[4]治疗的MBC患者中只有1例达到pCR。在B T Hennessy的研究中，新辅助化疗的病理完全缓解率为10%[16]。关于放射治疗在MBC中的作用的研究较少。在一项美国大型数据库的回顾性研究中，乳腺癌切除术后RT(PMRT)与pT3-4/N+病例的OS获益[17]相关。因此，在这种情况下，乳房切除术后放疗可能是有效的。

PD-1/PD-L1途径调控肿瘤微环境内免疫耐受的诱导和维持。在肿瘤上，PD-L1与免疫细胞上的PD-1结合可促进免疫逃避和肿瘤进展。有研究表明PD-L1在MBC中经常过表达[6 18]，提示针对PD-1/PD-L1的免疫治疗可能是MBC的潜在治疗方法之一。本例患者肿瘤细胞中PD-L1表达率高达60%，PD-L1膜染色阳性肿瘤细胞和PD-L1阳性肿瘤相关免疫细胞中PD-L1表达率高达65%。PD-L1表达率不低，我们使用了白蛋白-紫杉醇联合抗pd -1治疗，但未见临床获益。在肿瘤中PD-L1表达具有异质性，非小细胞肺癌表现出不同程度的肿瘤内异质性和肿瘤间异质性[19]。这意味着免疫组化PD-L1在整个组织切片中的表达率可能并不代表整个肿瘤。

除PD-L1表达外，许多因素也可能影响PD-1/PD-L1抑制剂诱导的肿瘤消退，如肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor infiltrating lymphocyte，TIL）[20]。TIL密度已被证实与改善临床对化疗和免疫检查点抑制剂(ICI)治疗[21]的反应有关。一项研究记录了82例MBC患者不同化生成分的TIL浸润和PD-L1表达。所有病例均显示spindled component (Sp)[22]的sTIL(H/I)阳性较低，这可能是该患者抗pd -1治疗失败的原因。有些驱动基因突变会影响PD-L1的表达，如EGFR突变会上调PD-L1的表达，阻碍TIL的激活。一项针对EGFR突变阳性非小细胞肺癌的研究表明，EGFR- TKI治疗也可能导致免疫细胞中PD-L1表达增加，肿瘤细胞中PD-L1表达增加的患者往往对随后的ICI治疗表现出持久反应。就ICI疗效[23]而言，提示EGFR-TKI治疗对TME有良好的影响。因此，抗PD-1免疫治疗联合抗EGFR靶向治疗可能对EGFR阳性突变患者带来一定的临床益处。

**Reference**

[1] Board WCoTE. WHO classification of tumours: breast tumours: IARC Press Lyon, 2019.

[2] Weigelt B, Eberle C, Cowell CF, et al. Metaplastic breast carcinoma: more than a special type. *Nat Rev Cancer* 2014;14(3):147-48.<https://doi.org/10.1038/nrc3637>

[3] González-Martínez S, Pérez-Mies B, Carretero-Barrio I, et al. Molecular Features of Metaplastic Breast Carcinoma: An Infrequent Subtype of Triple Negative Breast Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020;12(7)10.3390/cancers12071832

[4] Wong W, Brogi E, Reis-Filho JS, et al. Poor response to neoadjuvant chemotherapy in metaplastic breast carcinoma. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):96.<https://doi.org/10.1038/s41523-021-00302-z>

[5] Lan T, Lu Y, Zheng R, et al. The Role of Adjuvant Chemotherapy in Metaplastic Breast Carcinoma: A Competing Risk Analysis of the SEER Database. *Front Oncol* 2021;11:572230.<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.572230>

[6] Kalaw E, Lim M, Kutasovic JR, et al. Metaplastic breast cancers frequently express immune checkpoint markers FOXP3 and PD-L1. *Br J Cancer* 2020;123(11):1665-72.<https://doi.org/10.1038/s41416-020-01065-3>

[7] Joneja U, Vranic S, Swensen J, et al. Comprehensive profiling of metaplastic breast carcinomas reveals frequent overexpression of programmed death-ligand 1. *J Clin Pathol* 2017;70(3):255-59.<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203874>

[8] Chao X, Liu L, Sun P, et al. Immune parameters associated with survival in metaplastic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):92.<https://doi.org/10.1186/s13058-020-01330-6>

[9] Nelson RA, Guye ML, Luu T, et al. Survival outcomes of metaplastic breast cancer patients: results from a US population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22(1):24-31.<https://doi.org/10.1245/s10434-014-3890-4>

[10] Voutilainen S, Heikkilä P, Sampo M, et al. Expression of markers of stem cell characteristics, epithelial-mesenchymal transition, basal-like phenotype, proliferation, and androgen receptor in metaplastic breast cancer and their prognostic impact. *Acta Oncol* 2021;60(9):1233-39.<https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1950927>

[11] McCart Reed AE, Kalaw E, Nones K, et al. Phenotypic and molecular dissection of metaplastic breast cancer and the prognostic implications. *J Pathol* 2019;247(2):214-27.<https://doi.org/10.1002/path.5184>

[12] Song Y, Liu X, Zhang G, et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. *World J Surg Oncol* 2013;11:129.<https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-129>

[13] Zhang Y, Lv F, Yang Y, et al. Clinicopathological Features and Prognosis of Metaplastic Breast Carcinoma: Experience of a Major Chinese Cancer Center. *PLoS One* 2015;10(6):e0131409.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131409>

[14] Maishman T, Cutress RI, Hernandez A, et al. Local Recurrence and Breast Oncological Surgery in Young Women With Breast Cancer: The POSH Observational Cohort Study. *Ann Surg* 2017;266(1):165-72.<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001930>

[15] Ong CT, Campbell BM, Thomas SM, et al. Metaplastic Breast Cancer Treatment and Outcomes in 2500 Patients: A Retrospective Analysis of a National Oncology Database. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2249-60.<https://doi.org/10.1245/s10434-018-6533-3>

[16] Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, et al. Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Ann Oncol* 2006;17(4):605-13.

[17] Haque W, Verma V, Naik N, et al. Metaplastic Breast Cancer: Practice Patterns, Outcomes, and the Role of Radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018;25(4):928-36.<https://doi.org/10.1245/s10434-017-6316-2>

[18] Dill EA, Gru AA, Atkins KA, et al. PD-L1 Expression and Intratumoral Heterogeneity Across Breast Cancer Subtypes and Stages: An Assessment of 245 Primary and 40 Metastatic Tumors. *Am J Surg Pathol* 2017;41(3):334-42.<https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000780>

[19] Haragan A, Field JK, Davies MPA, et al. Heterogeneity of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Implications for specimen sampling in predicting treatment response. *Lung Cancer* 2019;134:79-84.<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.005>

[20] Yi M, Jiao D, Xu H, et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Mol Cancer* 2018;17(1):129.<https://doi.org/10.1186/s12943-018-0864-3>

[21] Gonzalez-Ericsson PI, Stovgaard ES, Sua LF, et al. The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. *J Pathol* 2020;250(5):667-84.<https://doi.org/10.1002/path.5406>

[22] Lien H-C, Lee Y-H, Chen IC, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte abundance and programmed death-ligand 1 expression in metaplastic breast carcinoma: implications for distinct immune microenvironments in different metaplastic components. *Virchows Arch* 2021;478(4):669-78.<https://doi.org/10.1007/s00428-020-02954-x>

[23] Isomoto K, Haratani K, Hayashi H, et al. Impact of EGFR-TKI Treatment on the Tumor Immune Microenvironment in Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(8):2037-46.<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2027>