

抗体偶联药物治疗腮腺导管腺癌一例及文献复习



葛琴*, 谢国栋, 司海峰, 尹海兵

南通市肿瘤医院/南通大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏南通 226361

摘要: 涎腺导管癌 (salivary ductal carcinoma, SDC) 是一种罕见的高侵袭性恶性肿瘤, 具有独特的病理和临床特征, 它的组织学特征与乳腺导管癌高度相似。SDC 的标准治疗方法是手术联合放疗, 但发现时常病期较晚, 预后较差。人生长因子受体 2 (HER2) 过表达在 SDC 中比较常见, 且 HER2 阳性 SDC 病例 具有较强的侵袭力, 术后复发或转移患者的标准治疗方案, 目前仍存在争议。维迪西妥单抗是我国自主研发的创新抗体偶联药物, 以肿瘤表面的 HER2 蛋白为靶点, 能精准识别和杀伤肿瘤细胞。本案例报道了 1 例维迪西妥单抗单药治疗 HER2 阳性 SDC, 起效迅速, 疗效显著, 可能是治疗该病的一个有前景的研究方向, 但需进一步扩大样本量对照研究。

关键词: 涎腺导管癌; 人生长因子受体 2; 抗体偶联药物; 药物治疗

DOI: [10.57237/j.cmf.2022.01.004](https://doi.org/10.57237/j.cmf.2022.01.004)

A Case Report and Literature Review of Antibody Conjugated Drugs for Parotid Ductal Adenocarcinoma

Ge Qin*, Xie Gu-dong, Si Hai-feng, Yin Hai-bing

Department of Radiotherapy, Nantong City Tumor Hospital / Nantong University Cancer Hospital, Nantong 226361, China

Abstract: Salivary ductal carcinoma (SDC) is a rare highly aggressive malignancy with unique pathological and clinical features, and its histological features are highly similar to that of breast ductal carcinoma. The standard treatment for SDC is surgery plus radiation therapy, but it is often detected late and has a poor prognosis. Human growth factor receptor 2 (HER2) overexpression is common in SDC, and HER2-positive SDC cases have strong aggressiveness, and the standard treatment regimen for patients with postoperative recurrence or metastasis is still controversial. Vedicitumab is an innovative antibody coupling drug independently developed in China. It targets HER2 protein on the tumor surface and can accurately identify and kill tumor cells. This case reports a case of HER2 positive SDC treated with vidiximab alone, which has a rapid onset and significant effect. It may be a promising research direction for the treatment of this disease, but the sample size control study needs to be further expanded.

Keywords: Salivary Duct Carcinoma; Human Growth Factor Receptor 2; Antibody-drug Conjugate; Drug Therapy

*通信作者: 葛琴, geqin.kelley@163.com

1 引言

SDC 是一种不常见的涎腺肿瘤,最早于 1968 年报道[1],占涎腺癌(salivary gland carcinoma, SGC)的 4%~10%,通常发生在腮腺,1990 年被定义为 SGC 的高侵袭性亚型[2],临床相关病例报道较少,组织学上类似乳腺原位浸润性导管癌。近期,南通市肿瘤医院放疗科收治一例晚期腮腺导管癌患者,经抗体偶联药物治疗,效果显著,现总结并结合文献报道如下。

2 案例研究

患者,男性,57 岁,患者 2020 年无明显诱因下发现左耳下无痛性肿块,未予重视,后肿块逐渐增大。至当地医院就诊,行肿块穿刺检查,病理提示倾向腺癌;免疫组化不能确定组织来源。PET/CT 检查提示肺转移可能。于 2020.04.24 起予“紫杉醇脂质体 270mg d1+顺铂 60mg d1-2”化疗六周期(末次化疗 2020.08.11),2020-09-02、09-23 予“紫杉醇脂质体 270mg d1”单药化疗 2 周期,2020-12-15、2021-01-06 起予“紫杉醇脂质体 270mg d1+卡铂 400mg d1”化疗 2 周期,2021-01-19、02-20 予“紫杉醇脂质体 300mg d1”单药化疗 2 周期,2021-03-12 始予“紫杉醇脂质体 300mg d1+替吉奥 60mg d1-14”化疗联合“信迪利单抗”免疫治疗 11 周期(末次化疗 2021.10.19)。左耳下肿块无法控制,持续增大。后转诊我院,彩超检查示:左侧腮腺混合性占位病变。右侧甲状腺结节(TI-RADS:3)。双颈淋巴结。双侧腮腺内结节。左侧甲状腺未见明显占位病变。CT 示:两肺多发结节,提示转移(较大一枚直径 1.2cm)。排除手术禁忌,于 2021-11-22 在全麻下行“左腮腺癌扩大切除术”,术后病理示:(左腮腺):癌伴坏死,具体类型待免疫组化;神经组织见癌侵犯;四周切缘及皮肤切缘:未见癌累及;软组织中淋巴结:未见癌转移(0/6 枚)。免疫组化(2021-5283):(左腮腺):HE 形态结合免疫组化结果,符合导管腺癌。CK7(+),GCDPF-15(-),CK5/6(-),CEA(个别细胞+),P63 灶性(+),TTF-1(-)C-erbB-2:(3+),AR:(95%+;强度:弱-中),ER:(0),PR:(0)。肿瘤 PD-L1 综合阳性评分(CPS):5。术后于 2021-12-14 始予“帕博利珠单抗 200mg”免疫治疗 7 程(末次 2022.05.16)。2022-05-27 CT 增强:左侧腮腺癌术后,术区见软组织稍增厚;两肺转移与前相仿(两肺见多个结节影,较大一枚大小约 3.8cm×3.0cm,境界清晰;见图 1-4);双颈部、双侧

颌下、纵隔及后腹膜小淋巴结。排除各项禁忌,于 05-31 始予“维迪西妥单抗 120mg q2w”抗肿瘤治疗六疗程(末次 8-16,因个人原因,第六疗程延迟一周)。患者二周期 ADC 治疗后 CT 表现:两肺见多个结节影,较大一枚大小约 2.0cm×1.6cm,边缘稍毛糙;见图 5-8。患者四周期 ADC 治疗后 CT 表现:两肺见多个结节影,较大一枚大小约 2.0 cm×1.1cm,境界清晰,增强后轻度强化;见图 9-12。临床疗效评价 PR。随访截至 2022 年 9 月,患者治疗有效,仍继续行 ADC 抗肿瘤治疗。

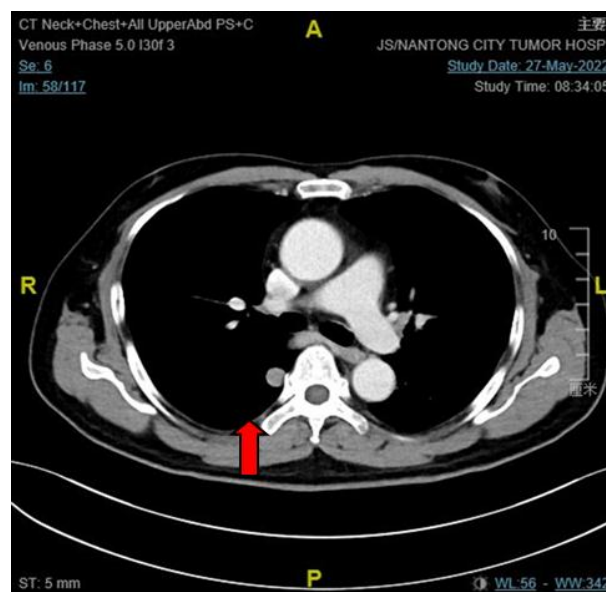


图 1 ADC 治疗前右肺转移灶(纵膈窗)

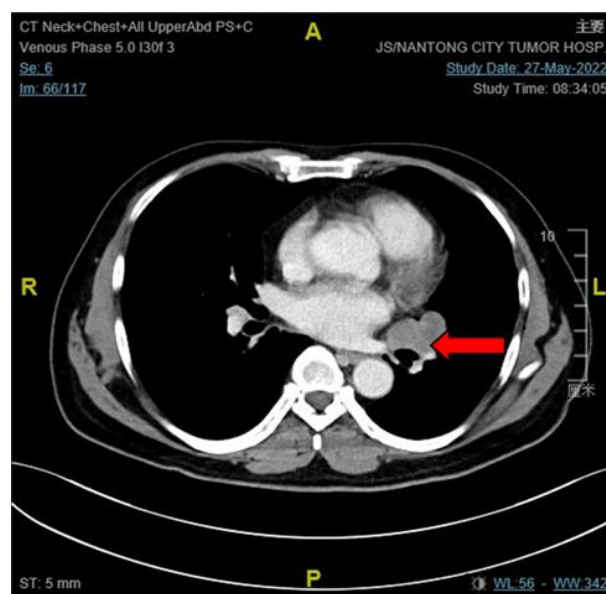


图 2 ADC 治疗前左肺转移灶(纵膈窗)

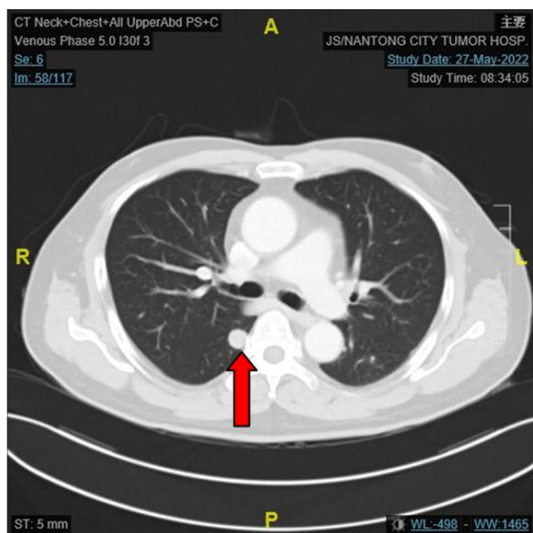


图3 ADC 治疗前右肺转移灶（肺窗）

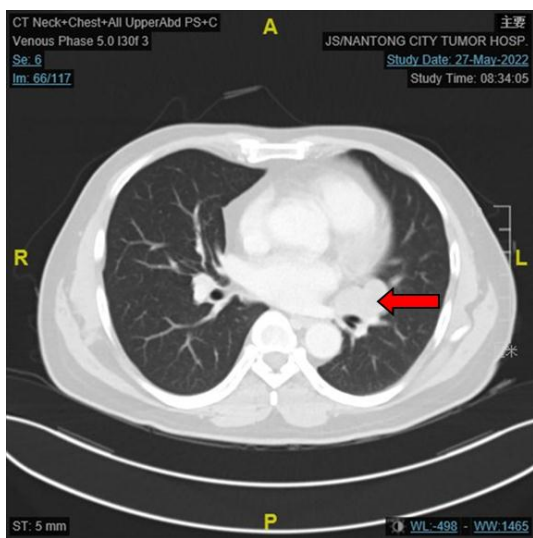


图4 ADC 治疗前左肺转移灶（肺窗）

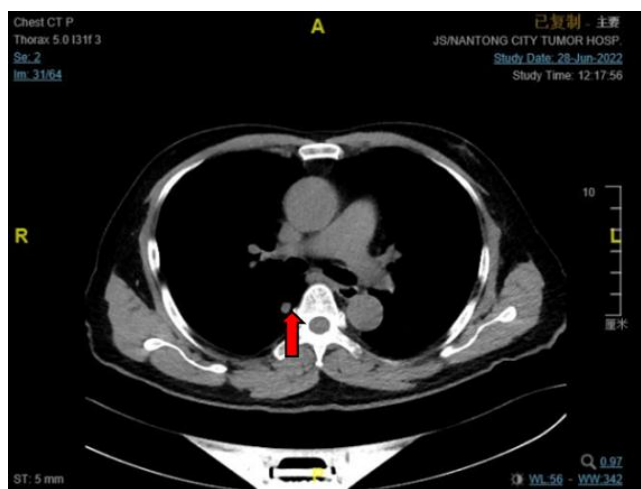


图5 二周期 ADC 治疗后右肺转移灶（纵膈窗）

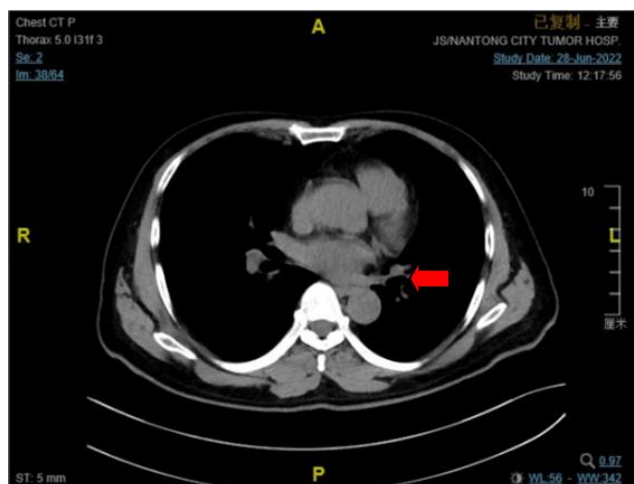


图6 二周期 ADC 治疗后左肺转移灶（纵膈窗）

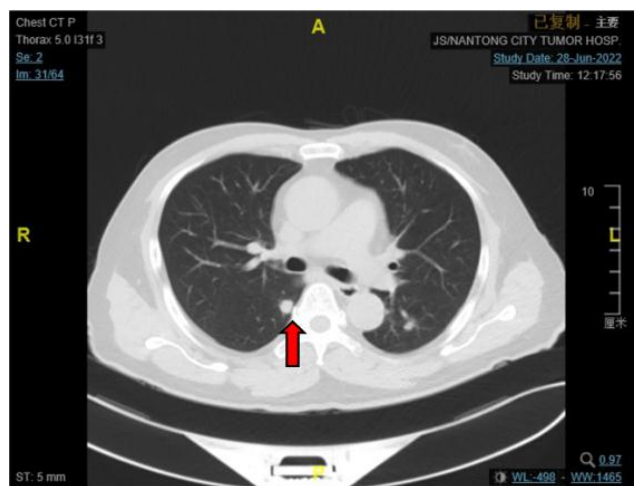


图7 二周期 ADC 治疗后右肺转移灶（肺窗）

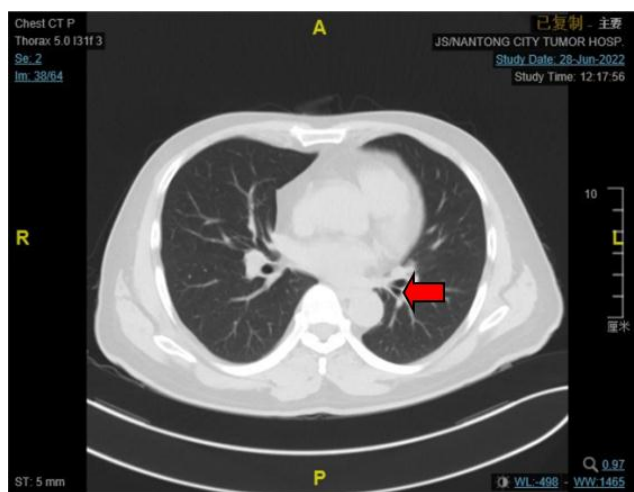


图8 二周期 ADC 治疗后左肺转移灶（肺窗）

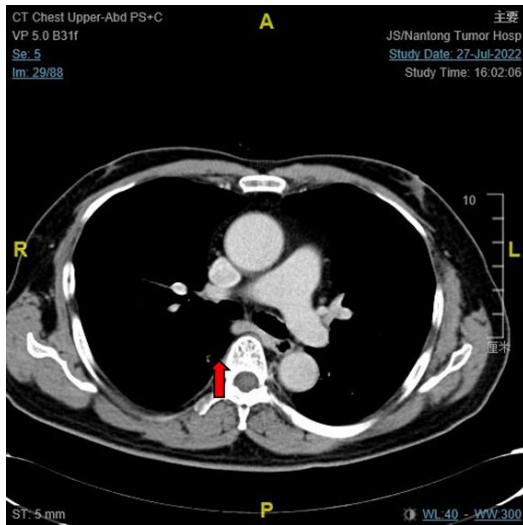


图 9 四周期 ADC 治疗后右肺转移灶（纵膈窗）

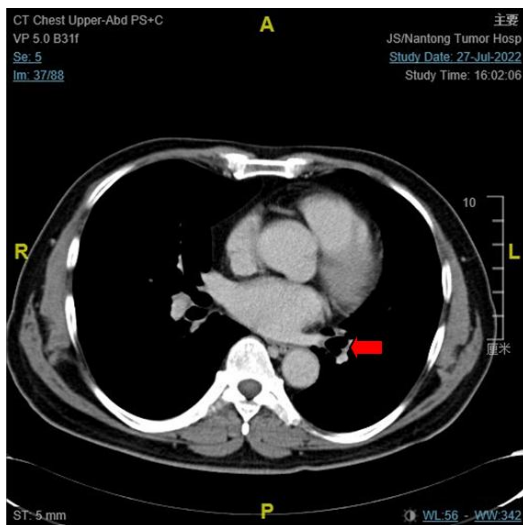


图 10 四周期 ADC 治疗后左肺转移灶（纵膈窗）

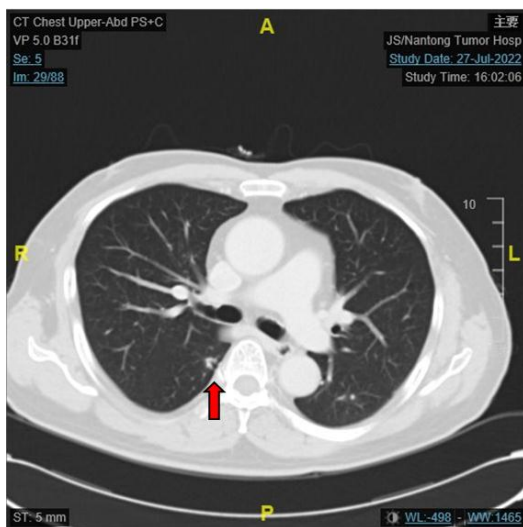


图 11 四周期 ADC 治疗后右肺转移灶（肺窗）

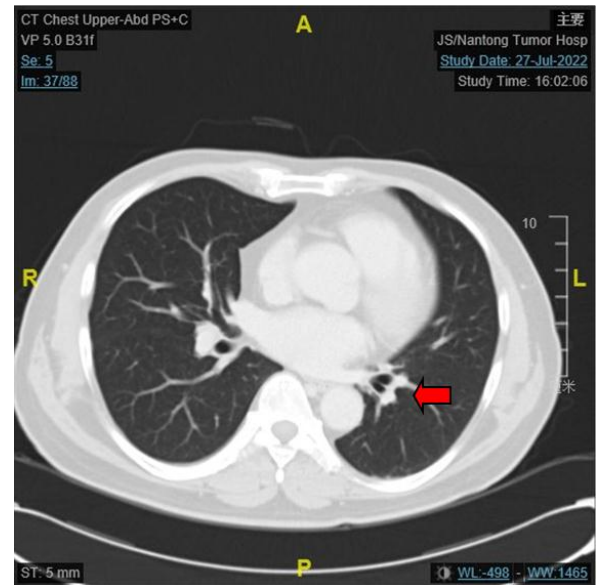
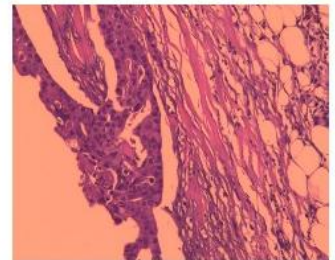


图 12 四周期 ADC 治疗后左肺转移灶（肺窗）

光镜所见:

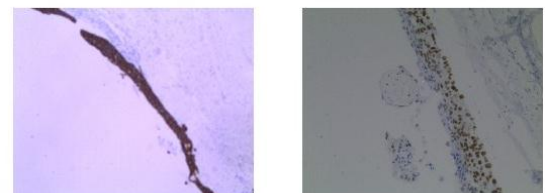


病理诊断:

（左腮腺）切除标本：
（左腮腺）：癌伴坏死，具体类型待免疫组化；神经组织见癌侵犯；
四周切缘及皮肤切缘：未见癌累及；
软组织中淋巴结：未见癌转移（0/6枚）。

图 13 患者术后病理诊断

光镜所见:



CK7

诊断:

（左腮腺）：HE形态结合免疫组化结果，符合导管腺癌。

图 14 免疫组化所见

3 讨论

SDC 好发于中年男性，易发生淋巴结转移及远处转移，远处转移以肺、骨、脑等部位多见[3]，标准治疗以手术切除为主，如何联合其他治疗手段来降低复发、减少转移有待进一步探索。铂类和紫杉类药物联

合治疗头颈部鳞状细胞癌已得到广泛应用[4], 但这类药物对 SGC 的疗效和安全性尚不清楚。近年来, 免疫治疗极大地改变了难治性实体肿瘤的治疗模式。国外学者对 16 个 SDC 样本的全外显子组测序研究显示, 平均每兆碱基有 1.7 个突变负荷, 该突变负荷高于其他涎腺肿瘤, 如腺样囊性癌, 但远低于对免疫治疗有良好响应的其他肿瘤, 如黑色素瘤、肺癌或结直肠癌[5]。

研究发现 SDC 能很好地表达雄激素受体 (androgen receptor, AR), 96% 的 SDC 病例 AR 阳性, 男性患者 AR 阳性率高[6]。近年来, AR 已经成为 SDC 患者治疗的关键靶点。在前列腺癌和乳腺癌中, AR 的表达与预后有关[7]。然而, AR 的表达与 SDC 的预后相关性不明显。另 SDC 患者中 HER-2 的表达率为 15%~100%[8]。2007 年, 使用美国临床肿瘤学会和美国病理学家协会指南推荐的乳腺癌 HER-2 检测标准进行评价, SDC 患者 HER-2 的表达率为 15%~44%[9, 10]。这可能是因为定义 HER-2 阳性的标准不同。HER-2 阳性是乳腺癌患者的不良预后因素[7], 但在 SDC 中, HER-2 的表达是否与临床预后相关, 意见不一致[11-12, 10]。针对 HER-2 的靶向治疗, 临床上报道较少, 但其可作为一个治疗选择。

近年来, ADC 一直是肿瘤精准治疗领域的热门研究方向之一。ADC 药物是通过特定的接头将靶向特异性单克隆抗体和高杀伤性的细胞毒性药物结合而成的靶向生物药剂, 以单克隆抗体为载体, 将小分子细胞毒性药物以靶向方式高效地运输至目标肿瘤细胞中[13]。它结合靶向性、选择性强的抗体和高抗肿瘤活性细胞毒性药物的优势, 在保持小分子细胞毒性药物肿瘤杀伤特性的同时, 选择性降低小分子细胞毒性药物的脱靶副作用, 有效提高了抗肿瘤治疗的利益风险比[14]。

维迪西妥单抗 (RC48) 是我国自主研发的一种创新的抗体偶联药物, 以肿瘤表面的 HER2 蛋白为靶点, 兼具抗体靶向性和小分子药物杀伤性的特性, 能精准识别和杀伤肿瘤细胞。2021 年, 在 *Gastric Cancer* 上发表了一项 RC48 治疗 HER2 阳性实体瘤的一期研究。本研究由两部分组成: 剂量递增队列中 RC48 的给药剂量为 0.1 mg/kg ~3.0 mg/kg; 剂量扩展队列给药剂量为 2.0 mg/kg (每 2 周一次)[15]。对能评估疗效的 57 例患者, 包括 47 例胃癌, 4 例尿路上皮癌和 6 例其他瘤种患者, 客观缓解率和疾病控制率分别为 21.1% 和 49.1%。进一步分析表明, HER2 免疫组化“2+”/荧光原位杂交“-”与免疫组化“2+”/荧光原位杂交“+”和免疫组化“3+”的患者反应相似。该研究表明, RC48 对 HER2 阳性实体瘤具有良好的耐受性和抗肿瘤活性, 包括免疫组化

“2+”/荧光原位杂交“-”的胃癌。

4 结论

本例患者接诊时已出现两肺转移, 经紫杉类联合铂类药物多线化疗、多方案免疫治疗无效。ADC 治疗 2 周期后肺部肿块明显缩小, 4 周期后效果评价 PR, 疗效显著。给药期间, 未发现明显血液学、心肝肺、消化道等不良反应, 提示该药使用安全。SDC 是一种罕见的高侵袭性恶性肿瘤, 发现常晚期。化疗、免疫治疗和靶向治疗的系统治疗有待进一步研究, 需要生物标志物来预测患者治疗的有效性。维迪西妥单抗是一种全新的 HER2 抗体, 单药治疗 SDC 起效迅速, 疗效显著, 且副作用可控, 可能是治疗该病的一个有前景的研究方向, 但本研究系个案分析, 需进一步扩大样本量证实。

参考文献

- [1] Kleinsasser O, Klein HJ, Hübner G. Salivary duct carcinoma. A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma [J]. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd*, 1968, 192 (1): 100-105.
- [2] Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A, et al. WHO international histological classification of tumours. tentative histological classification of salivary gland tumours [J]. *Pathol Res Pract*, 1990, 186 (5): 555-581. DOI: 10.1016/S0344-0338(11)80220-7.
- [3] Boon E, Bel M, van Boxtel W, et al. A clinicopathological study and prognostic factor analysis of 177 salivary duct carcinoma patients from The Netherlands [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143 (4): 758-766. DOI: 10.1002/ijc.31353. Epub 2018 Mar 23.
- [4] Airoidi M, Garzaro M, Pedani F, et al. Cisplatin+vinorelbine treatment of recurrent or metastatic salivary gland malignancies (RMSGM): a final report on 60 cases [J]. *Am J Clin Oncol*, 2017, 40 (1): 86-90. DOI: 10.1097/COC.000000000000112.
- [5] Dalin MG, Desrichard A, Katabi N, et al. Comprehensive molecular characterization of salivary duct carcinoma reveals actionable targets and similarity to apocrine breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (18): 4623-4633. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0637.
- [6] Chen FJ, Jiang MX, Shao GL, et al. CT imaging findings and clinicopathological features of 16 cases with salivary duct carcinoma in parotid gland [J]. *J Chin Oncol*, 2015, 21 (5): 436-439. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.05.B019.

- [7] Castellano I, Allia E, Accortanzo V, et al. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124 (3): 607-617. DOI: 10.1007/s10549-010-0761-y.
- [8] Di Palma S, Simpson RH, Marchiò C, et al. Salivary duct carcinomas can be classified into luminal androgen receptor-positive, HER2 and basal-like phenotypes [J]. *Histopathology*, 2012, 61 (4): 629-643. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04252.x.
- [9] Schmitt NC, Kang H, Sharma A. Salivary duct carcinoma: an aggressive salivary gland malignancy with opportunities for targeted therapy [J]. *Oral Oncol*, 2017, 74: 40-48. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.09.008.
- [10] Luk PP, Weston JD, YuB, et al. Salivary duct carcinoma: clinicopathologic features, morphologic spectrum, and somatic mutations [J]. *Head Neck*, 2016, 38 (Suppl 1): E1838-E1847. DOI: 10.1002/hed.24332.
- [11] Skálová A, Stenman G, Simpson R, et al. The role of molecular testing in the differential diagnosis of salivary gland carcinomas [J]. *Am J SurgPathol*, 2018, 42 (2): e11-e27. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000980.
- [12] JaehneM, RoeserK, JaekelT, et al. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases [J]. *Cancer*, 2005, 103 (12): 2526-2533. DOI: 10.1002/cncr.21116.
- [13] KHONGORZUL P, LING C J, KHAN F U, et al. AntibodyDrug Conjugates: A Comprehensive Review [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18 (1): 3-19.
- [14] RICCIUTI B, LAMBERTI G, ANDRINI E, et al. Antibodydrug conjugates for lung cancer in the era of personalized oncology [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 30:S1044-579X (19): 30424-30429.
- [15] Xu Y, Wang Y, Gong J, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Gastric Cancer* 2021; 24: 913-25.

作者简介

葛琴

1979 年生，硕士，副主任医师，硕导，研究方向：肿瘤放射治疗及综合治疗。

E-mail: geqin.kelley@163.com