

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.014

· 病例报道 ·

胰腺癌臀部软组织转移经原位疫苗整合模式治疗后完全缓解——案例分享及文献复习

Complete remission of pancreatic cancer buttock soft tissue metastases treated with an integrated in situ vaccine modality: A case report and literature review

曹鑫,杜娟,刘宝瑞(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤医学中心 肿瘤科,江苏 南京 210008)

[摘要] 回顾1例胰腺癌臀部软组织转移患者的临床资料。该患者在胰腺癌根治术后1年余出现左臀部疼痛,血清CA199水平显著升高,穿刺活检病理证实为胰腺癌臀部软组织转移,十分罕见。结合患者体力状况及既往多线治疗病史,采用了原位疫苗整合模式治疗,治疗后臀部软组织转移灶消失,达到完全缓解。胰腺癌软组织转移十分罕见,原位疫苗整合治疗模式为这种难治性多线治疗后的软组织转移灶的治疗提供了新思路和新方法。

[关键词] 胰腺癌;软组织转移;原位疫苗;整合治疗;放疗;免疫治疗

[中图分类号] R735.9;R730.56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 12-1267-04

胰腺癌是一种进展迅速的消化道恶性肿瘤,多转移至腹腔、肝脏、肺^[1],软组织转移十分罕见。本文介绍1例南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤科收治的胰腺癌软组织转移患者的诊治过程,该患者在胰腺癌根治术后1年余出现左臀部疼痛,血清CA199显著升高,后行穿刺活检,病理证实为胰腺癌转移。结合患者体力状况及既往多线治疗病史,采用了原位疫苗整合模式治疗:紫杉醇胶束全身化疗+左臀部软组织转移灶免疫增敏性放疗+瘤内注射免疫制剂FO-Lactis,治疗后臀部转移灶消失,达到完全缓解。患者总生存期达到了30个月。由于胰腺癌的软组织转移病例在临床中非常罕见,且该患者的治疗效果良好,现将该患者的诊治经过分享供临床参考。

1 病例资料

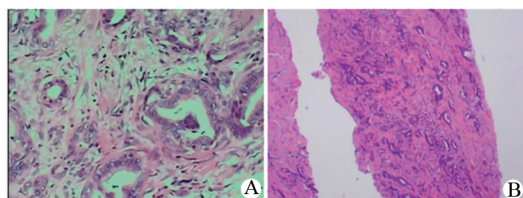
患者男性,75岁,2021年2月22日因“腹痛伴纳差10天余”至我院就诊,CT检查发现胰体部占位,行胰腺病灶超声内镜引导细针穿刺抽吸术(endoscopic ultraonography-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)穿刺活检,病理示查见癌细胞。2021年3月2日行外科手术,术中发现肝脏表面可疑恶性结节,快速病理示腺癌,考虑转移灶,遂关腹。后至我科接受化疗,于2021年4月8日至2021年9月7日行白蛋白紫杉醇+吉西他滨方案化疗6周期,总体疗效评价接近完全缓解(complete response, CR)。2021年10月21日于外科行胰腺癌根治术,术后病理分期:IA(yT1, N0, Mx)(图1)。术后继续到我科行辅助治疗,因患者术前化疗使用吉西他滨出现过敏,故于2021年12月23日至2022年1月20日行白蛋白紫杉醇+替吉奥治疗2周期。定期随访,2022年4月复查CT,疗

效评价为稳定。2022年7月复查,CT示新发肝转移,遂行肝内转移灶放疗+特瑞普利单抗+安罗替尼的综合方案治疗。期间客观疗效评价为SD,末次治疗时间为2022年11月。后因患者自觉恶心、纳差等消化道反应重而停药,自服中草药治疗。

2023年2月起患者自觉左臀部疼痛,影响睡眠,血清CA199显著增高至12 643 U/mL。2023年3月6日查CT,示左侧髂骨后方肌肉内软组织肿块,较前(2022年7月7日)新发,结合病史,考虑转移可能大(图2);肝内多发转移灶,较前(2022年12月29日)增多、增大。为明确左髂骨后方肌肉内软组织肿块性质,行穿刺活检,病理示胰腺癌转移(图1)。2023年3月16日,将穿刺组织石蜡切片与外周血标本送检,行肿瘤全外显子测序,结果示:KRAS p.G12D突变,突变丰度为29.44%;肿瘤突变负荷为2.18 Muts/Mb,属于TMB-L;微卫星稳定(MSS),无错配修复缺陷。结合患者体力状况及既往治疗病史,经多学科讨论后于2023年3月21日起采用复合原位疫苗的整合模式治疗(图3):紫杉醇胶束全身化疗+左髂骨后方肌肉转移灶免疫增敏性放疗+瘤内注射免疫制剂FO-Lactis^[2]。治疗1个月后CA199降至5 268 U/mL,患者自觉左臀部疼痛减轻,查体示病灶消失。患者因身体原因拒绝后续治疗。2023年8月7日患者因肺部感染再次入院,查CT示左髂骨后方前述软组织肿块消失(图2),提示该软组织转移灶持续缓解。后患者因肺部感染、多器官衰竭于2023年8月中旬死亡。

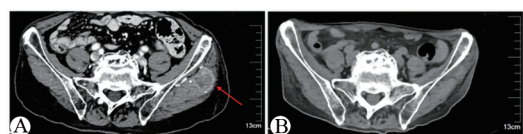
[作者简介] 曹鑫(2000—),女,硕士,主要从事肿瘤免疫、靶向、放射治疗相关研究。E-mail:xincao2145@163.com

[通信作者] 刘宝瑞,E-mail:baoruiliu07@163.com



A: 2021年10月胰腺癌根治术切除标本; B: 2023年3月左髂骨后方软组织肿块穿刺病理切片示胰腺癌转移。

图1 胰腺癌根治术后病理、左髂骨后方软组织肿块穿刺病理对比图像



A: 2023年3月CT示左侧髂骨后方肌肉内软组织肿块新发; B: 2023年8月治疗后复查CT示左髂骨后方前述软组织肿块消失。

图2 原位疫苗模式治疗前、后患者左髂骨后方软组织转移灶影像学变化

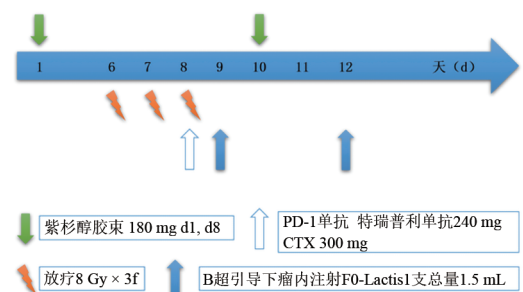


图3 复合原位疫苗的整合模式治疗示意图

2 讨论

胰腺癌是一种具高度侵袭性恶性肿瘤, 确诊时多为局部晚期或远处转移, 其常见的转移部位是腹腔、肝、肺等^[1]。胰腺癌发生软组织转移的病例极为罕见。经文献检索, 除本案例外, 迄今为止文献中仅描述了5例病例^[3-7](表1)。其中2例与本案例类似, 为胰腺癌根治术后软组织复发转移, 分别表现为前胸壁多发转移结节^[4]和左股后部肌肉组织转移^[7]。另外3例^[3, 5-6]均为初诊时表现为软组织肿块, 进一步检查确诊胰腺癌。5例报道中除1例转移到前胸壁皮下^[4], 其余均为臀部或下肢深部软组织。

胰腺癌转移至软组织的现象非常罕见, 原因可能是软组织尤其是肌肉组织对肿瘤细胞种植的“抵抗力”以及胰腺癌的高度恶性潜能。骨骼肌对肿瘤

转移的“抵抗力”包括几个方面。机械假说认为肌肉收缩可升高组织压力^[8], 缩短肿瘤细胞存活时间, 肌肉收缩时的血液湍流可破坏循环中的肿瘤细胞^[9]。代谢假说强调骨骼肌收缩时乳酸生成增加、PH值不稳定和活性氧生成^[8], 造成不利于肿瘤病灶发展的环境, 抑制肿瘤新生血管的生长。同时产生抑制肿瘤的物质, 如白细胞介素6、白血病抑制因子^[10]等, 阻碍肿瘤的发展与侵袭。免疫学假说指出骨骼肌内的淋巴细胞和自然杀伤细胞在抑制转移性癌细胞生长方面发挥了重要作用^[8, 9]。此外, 胰腺癌患者生存期短, 而远处、深部的软组织转移往往发生在疾病的晚期, 大部分患者没有足够的生存时间发生此种转移, 故而相关病例报道甚少^[7]。

肿瘤软组织转移的诊断需根据患者病史, 结合CT或MRI等影像学检查, 通过穿刺活检或切除活检进行组织病理学评估确诊。根据解剖部位和受肿瘤影响的组织(如皮肤、皮下、肌肉), 鉴别诊断包括各种皮肤病变、原发性肉瘤和非肿瘤性病变, 如血肿、脓肿和骨化性肌炎^[11]。与原发性肉瘤相比, 疼痛是肿瘤软组织转移最常见的主要症状^[12], 尤其当肌肉组织受累时。肿瘤软组织转移的治疗取决于与原发肿瘤相关的临床情境(首诊时表现或原发肿瘤治疗后复发表现)、患者的症状体征和一般状况, 转移的组织学类型和范围(局部或播散性疾病)。原发性癌的软组织转移提示预后不良, 总平均生存时间为15.36个月^[13]。常规治疗为姑息治疗, 包括观察、放疗±化疗、切除或为减轻患者痛苦的其他治疗。原发性疾病初始治疗成功后, 患者全身状况良好、孤立性软组织转移的患者, 方可考虑根治性切除^[12]。

针对本例软组织转移灶的治疗采用了笔者所在肿瘤中心自研的“复合原位疫苗”策略, 即大分割放疗治疗联合瘤内注射免疫制剂FO-Lactis^[2](radiotherapy + in situ vaccination + FO-Lactis, R + ISV + FO-Lactis)以及抗PD-1单抗。FO-Lactis是重组乳酸乳球菌, 即表达融合蛋白Flt3L-OX40L的乳酸乳球菌Lactis。体外实验证实FO-Lactis对DC细胞和T细胞具有活化功能, 动物模型体内验证了FO-Lactis作为原位疫苗的良好抑瘤效果, 有效延长了荷瘤小鼠的生存期。大分割放疗治疗具有将肿瘤转化为个体化原位疫苗的能力^[14], 瘤内注射重组乳酸乳球菌FO-Lactis能够特异性靶向肿瘤区域, 并定植于肿瘤中心坏死区, 从而激活DC细胞和T细胞, 发挥抑瘤效应, 两者联合可增强肿瘤特异性免疫, 并产生远位效应。

表1 截至2023年9月已报道的胰腺癌软组织转移案例

报道时间	国家	年龄/岁	性别	转移部位	诊断	治疗	发病情况	临床表现	转归
1988	美国	55	男	右臀部软组织	穿刺活检	姑息性放疗 + 5-FU化疗	初诊, 首发表现	肿块大小 5 cm × 10 cm, 质地坚硬, 有触痛, 活动度高。	确诊 18 周后去世
1999	日本	65	女	前胸壁结节	穿刺活检	顺铂 + 5-FU 化疗	胰腺癌根治术后复发转移至皮下	多发皮下结节, 直径 3 mm, 质地坚硬、固定、无痛、无炎症。	胸壁转移发现 16 周后去世
2012	摩洛哥	56	女	左侧转子、右侧臀部	CT	手术切除、吉西他滨化疗	初诊, 首发表现	体积大、最大直径约 12 cm, 质地坚硬、不规则、疼痛, 浸润皮肤, 向肛门区域和左股上部后侧延伸, 伴有炎症体征。	-
2013	印度	55	男	双侧小腿腓骨肌肉、右股和左肩部的前室肌肉	穿刺活检	姑息性放化疗	初诊, 首发表现	疼痛、肿胀。	-
2022	希腊	74	女	左股后部软组织	MRI	手术切除、吉西他滨化疗	胰腺癌根治术后复发转移至深部肌肉	肿块直径 4 cm, 位置深、可触及、质地坚硬、有触痛, 生长迅速。	肿块切除术后随访 8 个月稳定

5-FU:5 氟尿嘧啶

放疗除了直接损伤肿瘤细胞 DNA, 还可刺激机体免疫应答。放疗可使肿瘤细胞释放肿瘤特异抗原而增强获得性免疫反应^[15], 可以活化周围具有抗原递呈作用的树突状细胞, 活化的树突状细胞引流至淋巴结与 T 细胞作用而产生全身的抗肿瘤免疫应答^[16]。放疗可调节免疫检查点配体的表达而对肿瘤的免疫抑制作用产生影响, 其中包括肿瘤细胞和免疫细胞表面的 PD-L1^[17], 可与免疫治疗可协同抗肿瘤。多个临床研究^[18-21]表明, 放疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期或转移性黑色素瘤, NSCLC, 霍奇金淋巴瘤, 肾细胞癌和宫颈癌中具有持久的抗肿瘤活性。原位疫苗是指通过放射治疗或者瘤内注射免疫制剂, 达到改善肿瘤微环境, 激发肿瘤的免疫原性, 促进机体产生肿瘤特异性 T 细胞的治疗方法。细菌相关肿瘤免疫治疗的基本优势是能够通过独特的机制特异性地靶向肿瘤。近年来, 肠道微生物已被证明在对肿瘤免疫治疗的反应中起着重要作用, 乳酸菌是人体肠道中自然存在的益生菌, 提示了乳酸菌大类作为原位疫苗载体的内在潜力^[22]。“复合原位疫苗”策略通过对乳酸乳球菌进行工程化改造, 表达融合蛋白 Flt3L-OX40L, 特异性靶向肿瘤区域, 结合免疫增敏性放射

治疗, 打造复合原位疫苗, 增强抗肿瘤特异性免疫。

本例胰腺癌软组织转移灶罕见, 该患者胰腺癌软组织转移灶达到完全缓解, 得益于“复合原位疫苗”整合模式的良好治疗效果, 该患者作为此种治疗模式的典型案例, 为难治性多线治疗后的软组织转移灶的治疗提供了新思路和新方法。本课题组也计划对更多合适的难治性软组织肿瘤病灶进行此项治疗, 进一步验证该模式的治疗效果和安全性。

[参 考 文 献]

[1] GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(12): 934-947. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30347-4.

[2] ZHU J M, KE Y H, LIU Q, et al. Engineered *Lactococcus lactis* secreting Flt3L and OX40 ligand for *in situ* vaccination-based cancer immunotherapy[J/OL]. Nat Commun, 2022, 13(1): 7466 [2024-05-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36463242/>. DOI: 10.1038/s41467-022-35130-7.

[3] LARSON D A, BOTTLES K, FEDERLE M, et al. Skeletal muscle metastases from pancreatic cancer[J]. Onkologie, 1988, 11(6): 282-

285. DOI:10.1159/000216558.
- [4] HORINO K, HIRAOKA T, KANEMITSU K, *et al.* Subcutaneous metastases after curative resection for pancreatic carcinoma[J]. *Pancreas*, 19(4): 406-408. DOI:10.1097/00006676-199911000-00013.
- [5] AKASBI Y, ARIFI S, EL IDRISI M, *et al.* Soft-tissue metastasis revealing a pancreatic adenocarcinoma: one case report and a review of literature[J]. *Pan Afr Med J*, 2012, 11: 32.
- [6] MEER CHISTHI M, MANJU P A. Skeletal muscle metastases from pancreatic carcinoma-a case report and review of literature[J]. *Indian J Surg*, 2013, 75(3): 181-184. DOI: 10.1007/s12262-012-0650-1.
- [7] ATMATZIDIS S, CHATZIMAVROUDIS G, RAPTIS D, *et al.* Solitary soft-tissue metastasis of a pancreatic adenocarcinoma 2 years after curative resection: report of a rare case and a literature review[J/OL]. *Am J Case Rep*, 2022, 23: e934951[2024-05-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35969513/>. DOI: 10.12659/AJCR.934951.
- [8] SRIDHAR K S, RAO R K, KUNHARDT B. Skeletal muscle metastases from lung cancer[J]. *Cancer*, 1987, 59(8): 1530-1534. DOI:10.1002/1097-0142(19870415)59:8<1530::aid-cnrcr2820590824>3.0.co;2-h.
- [9] PRICE J E. The biology of cancer metastasis[J]. *Prog Clin Biol Res*, 1990, 354A: 237-255.
- [10] KUREK J B, NOURI S, KANNOURAKIS G, *et al.* Leukemia inhibitory factor and interleukin-6 are produced by diseased and regenerating skeletal muscle[J]. *Muscle Nerve*, 1996, 19(10): 1291-1301. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199610)19: 10<1291:: AID-MUS6>3.0.CO;2-9.
- [11] SUROV A, HAINZ M, HOLZHAUSEN H J, *et al.* Skeletal muscle metastases: primary tumours, prevalence, and radiological features [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(3): 649-658. DOI: 10.1007/s00330-009-1577-1.
- [12] TUOHETI Y, OKADA K, OSANAI T, *et al.* Skeletal muscle metastases of carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 34(4): 210-214. DOI:10.1093/jjco/hyh036.
- [13] PRETELL-MAZZINI J, DE NEYRA J Z S, LUENGO-ALONSO G, *et al.* Skeletal muscle metastasis from the most common carcinomas orthopedic surgeons deal with. A systematic review of the literature[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2017, 137(11): 1477-1489. DOI:10.1007/s00402-017-2782-z.
- [14] NEWTON J M, HANOTEAU A, LIU H C, *et al.* Immune microenvironment modulation unmasks therapeutic benefit of radiotherapy and checkpoint inhibition[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 216[2024-05-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409394/>. DOI:10.1186/s40425-019-0698-6.
- [15] DEMARIA S, NORMAN COLEMAN C, FORMENTI S C. Radiotherapy: changing the game in immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(6): 286-294. DOI:10.1016/j.trecan.2016.05.002.
- [16] HAMMERICH L, MARRON T U, UPADHYAY R, *et al.* Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with *in situ* vaccination[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 814-824. DOI: 10.1038/s41591-019-0410-x.
- [17] SEYEDIN S N, SCHOENHALS J E, LEE D A, *et al.* Strategies for combining immunotherapy with radiation for anticancer therapy[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(9): 967-980. DOI:10.2217/imt.15.65.
- [18] PETERS S, FELIP E, DAFNI U, *et al.* Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial[J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 83-87. DOI:10.1016/j.lungcan.2019.05.001.
- [19] TUYAERTS S, VAN NUFFEL A M T, NAERT E, *et al.* PRIMMO study protocol: a phase II study combining PD-1 blockade, radiation and immunomodulation to tackle cervical and uterine cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 506. DOI: 10.1186/s12885-019-5676-3.
- [20] VOORWERK L, SLAGTER M, HORLINGS H M, *et al.* Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 920-928. DOI:10.1038/s41591-019-0432-4.
- [21] BAHIG H, AUBIN F, STAGG J, *et al.* Phase I / II trial of Durvalumab plus Tremelimumab and stereotactic body radiotherapy for metastatic head and neck carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 68. DOI:10.1186/s12885-019-5266-4.
- [22] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, *et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97. DOI: 10.1126/science.aan3706.

[收稿日期] 2024-05-27

[修回日期] 2024-12-02

[本文编辑] 黄静怡