

肺大细胞神经内分泌肿瘤诊断与治疗研究进展

山春玲¹, 拉周措毛²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院呼吸科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月11日; 发布日期: 2022年5月18日

摘要

肺大细胞神经内分泌肿瘤(Large cell neuroendocrine lung cancer, LCNEC)是一种来源于支气管黏膜Kulchitsky细胞的恶性肿瘤, 临床发病率比较少见, 肺神经内分泌肿瘤占有肺肿瘤的15%~20%, Jiang等报道766例接受手术的肺癌患者中, 其中22例为LCNEC。LCNEC更常见于外周肿瘤, 少数可位于中心位置。大部分患者出现的临床表现与常见肺部肿瘤相似, 影像学诊断缺乏特异性, 随着免疫组织化学的发展, 近年来更多肿瘤患者被确诊。由于恶性程度高, 早期诊断并以手术为主的综合治疗为首选治疗方式。

关键词

肺大细胞神经内分泌肿瘤, 小细胞癌, 非小细胞癌, 神经内分泌肿瘤

Advances in Diagnosis and Treatment of Lung Large Cell Neuroendocrine Tumors

Chunling Shan¹, Zhoucuomao La²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 11th, 2022; published: May 18th, 2022

Abstract

Large cell neuroendocrine lung cancer (LCNEC) is a malignant tumor originated from bronchial mucosa Kulchitsky cells, with a relatively rare clinical incidence. Lung neuroendocrine tumors account for 15%~20% of all lung tumors. Jiang *et al.* reported that among 766 lung cancer patients who underwent surgery, 22 cases were LCNEC. LCNEC is more common in peripheral tumors, and a few may be centrally located. The clinical manifestations of most patients are similar to common lung tumors, and imaging diagnosis lacks specificity. With the development of immunohistoche-

mistry, more patients with tumors have been diagnosed in recent years. Due to the high degree of malignancy, early diagnosis combined with surgery is the preferred treatment.

Keywords

Large Cell Neuroendocrine Lung Cancer, Small Cell Carcinoma, Non-Small Cell Carcinoma, Neuroendocrine Tumor

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

LCNEC 是一种侵袭性强、极易扩散、临床较少见的肿瘤,属于非小细胞肺癌组。肺部神经内分泌肿瘤包括小细胞肺癌、典型类癌、不典型类癌以及 LCNEC 的 4 个肿瘤亚型和特发性弥漫性神经内分泌细胞增生(一种癌前病变)。LCNEC 具有明显的侵袭性行为,其特点是淋巴结和远处转移率高(分别为 60%~80%和 40%),且具有低生存率的特点(5 年生存率: 27%~67%) [1]。LCNEC 的发病率低,人们对其诊断及治疗方面认知尚不全面,诊疗方案多来源于小病例回顾性研究,随着人们肺癌筛查意识的不断增强及免疫组织化学的发展,关于 LCNEC 的诊断与治疗的认知不断加深,本文主要就 LCNEC 的临床特点、辅助检查及治疗等进行综述,以为 LCNEC 的临床诊疗提供参考。

2. 临床特点

LCNEC 最常见于支气管外周组织,男性患者多见,大部分患者有很长的吸烟史,年龄中位数为 65 岁。以反复肺部感染、咳嗽、咯血、胸痛、呼吸困难为常见呼吸道症状,少数病例因为累计肺中央引起肺不张。LCNEC 在影像学上的特点是非特异性的,与非小细胞型肺癌无法区分。LCNEC 患者 CT 呈扩张性生长,边缘不规则,可出现与其他肺癌相似的症状,但缺乏副肿瘤综合征表现[2]。

3. 辅助检查

3.1. 胸部 CT

作为首选检查,可评估肿瘤大小、边缘、坏死、内部特征和位置。LCNEC 的 CT 表现通常类似于周围型扩张性肿瘤,多无大淋巴结肿大或空洞形成。原发病灶的边缘特征为平滑、分叶或刺状,10%伴有钙化,增强 CT 可显示肿瘤坏死存在。内部特征包括毛玻璃样混浊、气泡透亮、支气管开放征、胸膜钙化等。周围肺实质的改变包括毛玻璃样阴影、阻塞性肺炎和肺不张,部分可伴有肺门及纵隔淋巴结肿大[3]。

3.2. 支气管内活检

部分以累及中央气道的支气管内病变为特征的罕见 LCNEC 病例的组织学诊断可通过支气管内活检(标准支气管镜)实现[4]。但同时因纤维支气管镜活检受标本大小、组织形态等因素的影响较大,导致术前的诊断率低。

3.3. 病理学检查

病理诊断标准基于最近的 WHO 分类: 1) 神经内分泌形态学(类器官巢状、栅栏状、玫瑰花结、小梁);

2) 有丝分裂率高(10个高倍视野中每2平方毫米11个或更多); 3) 肿瘤病灶极易坏死; 4) 大细胞, 多边形, 核染色质粗糙, 核仁多见, 嗜酸性细胞质细颗粒; 5) 合并非小细胞肺癌相关性细胞学特征, 电镜下存在神经内分泌标志物染色阳性。因为在一个小的组织样本中识别神经内分泌形态以及通过免疫组织化学显示神经内分泌分化是非常困难的, 一般病理学检查适用于已切除的肿瘤[5]。LCNEC的组织学标准与不典型类癌区别, 主要在于高有丝分裂率, 前者的有丝分裂频率(>10/10hpf)高于后者(5~10/10hpf), 而前者的核质比小于后者[6]。

3.4. 神经内分泌分化的免疫组织化学检查

生长激素抑制素受体(SSTR)在神经内分泌肿瘤中表达率高, SSTR显像诊断技术现已被用于术前诊断。免疫组化标记是检测神经内分泌相关性疾病多的分化中最可靠的手段。但因缺乏大量活组织标本, 使免疫组化标记研究进展仍存在一定的局限性[4]。神经内分泌肿瘤可通过以下一种或多种神经内分泌标记物来鉴别: 嗜铬粒蛋白A(CGA)、突触小泡蛋白(SYN)和神经细胞黏附分子(NCAM-1/CD56)。在LCNEC和小细胞肺癌中CDX2、VIL1及BAI3表达存在较大差异; 通过免疫组化及RT-PCR验证发现, 当CDX2和VIL1用于诊断LCNEC时, 其敏感性及特异性高达81%, 而诊断小细胞肺癌时, BAI3的特异性与敏感性分别为75%和89%, VIL1、CDX2及BAI3具有区分LCNEC与小细胞肺癌的能力[7]。另外, 甲状腺转录因子1(TTF1)、Ki-67、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、微管不稳定蛋白(STMN1)也有一定的诊断价值[8]。相对于其他肺神经内分泌肿瘤, LCNEC表达更高水平的原肌球蛋白相关激酶B和脑源性神经因子, 为与其他肺神经内分泌肿瘤提供了良好的依据。

3.5. 分子生物学

在神经内分泌肿瘤中, 突变率与肿瘤恶性程度呈正相关。其中以TP53(71%~93%)、RB1(26%~71%)、KEAP1(18%~38%)和STK11(7%~34%)是最常见的突变因子, 其他突变还包括PIK3CA(3%~7%)、RAS通路(7.0%)等[9]。Miyoshi等提出与其他类型的肺大细胞肿瘤相比, LCNEC的基因突变率常见于TP53、PTEN和STK11, 而其他肺大细胞肿瘤基因突变率则常见于TP53、MET等, 这个特点可与其他类型的肺大细胞肿瘤相鉴别。[10] LCNEC中RB1突变与STK11、KEAP1等突变具有互斥性, 因此大致将RB1突变分为野生型和突变型, RB1野生型使用非小细胞肺癌常用化疗方案治疗效果更宜[9]。有丝分裂率、酪氨酸激酶-癌蛋白(c-kit)和抗凋亡分子(bcl-2)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)在LCNEC高表达, 但在其他肺部恶性肿瘤中也具备高表达能力, 尚缺乏特异性[11]。高分辨率计算机断层扫描: LCNEC的Ki-67增殖率较高, p53异常, Rb染色缺失。

3.6. 其他

研究表明显像剂¹⁸F-FDG(5MBq/kg)PET/CT在诊断肺神经内分泌肿瘤方面存在一定的优势, 癌症组织最大标准化摄取值(SUV_{max}值)越高, 其病理分级越差, 但用于诊断体积小、分化良好的肿瘤尚存在局限性。另外, 超微结构研究来确定肿瘤细胞中是否存在神经分泌颗粒也是一种选择。由于免疫组化研究的可用性和新鲜组织的要求, 目前很少进行电镜研究。

4. 治疗

4.1. 手术切除

对于I期、II期以及部分III期患者, 早期诊断并进行手术切除为首选治疗方式, 对于根治性切除的局限性LCNEC, 复发率极高, 预后不理想, 即使是病理I期患者, 5年生存率只有27%~67%。术后辅助

化疗作为预防肿瘤复发的有效手段[12], 单纯的手术治疗对总生存期(Overall Survival, OS)无显著影响, 术后继续接受辅助化疗或放疗可能改善预后, 而且 LCNEC 复发率极高, 往往单纯的手术切除是完全不够。除部分早期行开胸或者胸腔镜下活检术外, 所有患者均为确诊后因病情晚期无手术指征或者因年龄、其他合并症等因素, 不能耐受根治性手术治疗。

4.2. 辅助化疗

LCNEC 对铂类药物的反应较为明显, 反应率可达 60%以上, 非铂化疗效果较差, 铂类为基础的辅助化疗可以延长生存率。顺铂 + 足叶乙甙作为 LCNEC 术后辅助化疗[13]。相关数据表明依托泊苷 + 顺铂对 LCNEC 与小细胞肺癌的主要有效性终点结果相近, LCNEC 客观缓解率(ORR) (约 34%)低于小细胞肺癌(约 60%) [14]。依托泊苷联合铂类与培美曲塞/吉西他滨等药物联合铂类方案相比, 依托泊苷 + 顺铂疾病控制率(DCR)及 ORR 可明显增高, 无进展生存期(PFS)也有提高, 但 OS 无明显差异; 吉西他滨联合铂类治疗与依托泊苷联合铂类方案相比, PFS 欠理想[15]。伊立替康 + 顺铂可作为小细胞肺癌的一线治疗药物, 但对于 LCNEC 患者效果比不上小细胞肺癌。另外, 奥曲肽作为切除术后辅助治疗的疗效有报道, 它是一种长效合成生长抑素类似物, 可抑制激素的分泌, 如生长激素、胰岛素等, 但奥曲肽在 LCNEC 患者中的应用仍有待研究[15]。综上所述, LCNEC 的早期阶段联合治疗不可忽视。

4.3. 放疗

对进展期或不能手术的患者可试行放疗, 而对于化疗后有所缓解的 LCNEC 患者不推荐预防性的使用放疗。Rieber 等学者认为 LCNEC 有着与小细胞肺癌极为相似的生物学特性, 脑转移可预防性使用颅脑照射, 或许能改善非根治性切除术后患者的生存预后[16]。

4.4. 靶点治疗

靶向治疗在 LCNEC 的应用仍在初步探索阶段, 对部分 LCNEC 有益。LCNEC 患者中存在 STK11、KEAP1、EGFR、KIT、RAS 通路等通路的突变[17]。Le Treut J 等研究发现 16%的 LCNEC 患者存在 P13K-AKT-mTOR 突变, 结合依维莫司 + 卡铂 + 紫杉醇的前瞻性 II 期临床试验, 其生存高于率略基础化疗患者[14]。依维莫司与生长抑素类似物、舒尼替尼、贝伐单抗等药物的联合应用还在试验中, 希望这些试验可以为肺神经内分泌肿瘤患者提供更好的治疗策略。总而言之, 目前靶向治疗尚存在争议。

4.5. 免疫治疗

单克隆抗体在回顾性研究中显示了较好的治疗效果, 但仍处于探索阶段, 都属于回顾性研究, 还需要进一步探索。Tsuruoka K 提出细胞程序性死亡配体 1 (PD-L1)在 LCNEC 肿瘤细胞中具有较高的表达水平, 表达阳性与预后有关[18]。根据非小细胞癌治疗方案, 晚期 LCNEC 患者使用免疫抑制剂(免疫抑制靶点), 主要以 TrkB/BDNF 信号通路为主, 但靶向治疗该通路的数据仍然非常初步[19]。

4.6. 其他治疗方法

LCNEC 也是非小细胞癌的一种, 中医学在非小细胞癌维持治疗中的模式及原则已初步建立, 在 LCNEC 中的应用仍需进一步的完善和探索。

5. 总结与展望

总之, LCNEC 是少见的肺部恶性肿瘤, 侵袭性强, 预后差。随着组织学诊断技术的发展, 尤其随着免疫组织化学神经内分泌标志物的发展, 使得更多的肺部神经内分泌肿瘤得到诊断并分型, 这也是近几

年 LCNEC 发病率越来越高的原因之一。但 LCNEC 的诊断仍比较滞后, 很多临床病例的诊断都是源自于术后细胞学, 一旦确诊基本都已发展为中晚期, 治疗效果不佳。所以在临床上早期手术联合以铂类为基础的辅助化学治疗的疗效尚可, 但也仅限于回顾性小样本研究为主, 且目前对靶向药物的治疗仍存在争议。多中心临床实验及多医院全面的共同研究与经验分享有助于该疾病的诊疗。

参考文献

- [1] Fasano, M., Della Corte, C.M., Papaccio, F., *et al.* (2015) Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 1133-1141. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000589>
- [2] Garcia-Yuste, Matilla, J.M., Alvarez-Gago, T., *et al.* (2000) Prognostic Factors in Neuroendocrine Lung Tumors: A Spanish Multicenter Study. *The Annals of Thoracic Surgery*, **70**, 258-263. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01369-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01369-2)
- [3] Akata, S., Okada, S., Maeda, J., *et al.* (2007) Computed Tomographic Findings of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Clinical Imaging*, **31**, 379-384. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2007.04.027>
- [4] Rivera, M.P. and Mehta, A.C. (2007) Initial Diagnosis of Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*, **132**, 131. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1357>
- [5] Fernandez, F.G. and Battafarano, R.J. (2006) Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: An Aggressive Neuroendocrine Lung Cancer. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **18**, 206-210. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2006.08.007>
- [6] Travis, W.D., Rush, W., Flieder, D.B., *et al.* (1998) Survival Analysis of 200 Pulmonary Neuroendocrine Tumors with Clarification of Criteria for Atypical Carcinoid and Its Separation from Typical Carcinoid. *The American Journal of Surgical Pathology*, **22**, 934-944. <https://doi.org/10.1097/0000478-199808000-00003>
- [7] Bari, M.F., Brown, H., Nicholson, A.G., *et al.* (2014) BAI3, CDX2 and VIL1: A Panel of Three Antibodies to Distinguish Small Cell from Large Cell Neuroendocrine Lung Carcinomas. *Histopathology*, **64**, 547-556. <https://doi.org/10.1111/his.12278>
- [8] Travis, W.D., Brambilla, E., Noguchi, M., *et al.* (2013) Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **137**, 668-684. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0263-RA>
- [9] Rekhman, N., Pietanza, M.C., Hellmann, M.D., *et al.* (2016) Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma-Like and Non-Small Cell Carcinoma-Like Subsets. *Clinical Cancer Research*, **22**, 3618-3629. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2946>
- [10] Miyoshi, T., Umemura, S., Matsumura, Y., *et al.* (2017) Genomic Profiling of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Clinical Cancer Research*, **23**, 757-765. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0355>
- [11] LaPoint, R.J.A., Bourne, P.A., Wang, H.L., *et al.* (2007) Coexpression of c-Kit and bcl-2 in Small Cell Carcinoma and Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **15**, 401-406. <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000213153.41440.7d>
- [12] Eichhorn, F., Dienemann, H., Muley, T., *et al.* (2015) Predictors of Survival after Operation among Patients with Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *The Annals of Thoracic Surgery*, **99**, 983-989. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.10.015>
- [13] Iyoda, A., Hiroshima, K., Moriya, Y., *et al.* (2006) Prospective Study of Adjuvant Chemotherapy for Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, **82**, 1802-1807. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.05.109>
- [14] Le Treut, J., Sauh, M.C., Lena, H., *et al.* (2013) Multicentre Phase II Study of Cisplatin-Etoposide Chemotherapy for Advanced Large-Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma: The GFPC 0302 Study. *Annals of Oncology*, **24**, 1548-1552. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt009>
- [15] Niho, S., Kenmotsu, H., Sekine, I., Ishii, G., *et al.* (2013) Combination Chemotherapy with Irinotecan and Cisplatin for Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Multicenter Phase II Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **8**, 980-984. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828f6989>
- [16] Rieber, J., Schmitt, J., Warth, A., *et al.* (2015) Outcome and Prognostic Factors of Multimodal Therapy for Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinomas. *European Journal of Medical Research*, **20**, 64. <https://doi.org/10.1186/s40001-015-0158-9>

-
- [17] Derks, J.L., Leblay, N., Thunnissen, E., *et al.* (2018) Molecular Subtypes of Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome. *Clinical Cancer Research*, **24**, 33-42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1921>
- [18] Tsuruoka, K., Horinouchi, H., Goto, Y., *et al.* (2017) PD-L1 Expression in Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Lung Cancer*, **108**, 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.03.006>
- [19] Patel, S.P., Othus, M., Chae, Y.K., *et al.* (2020) A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Non-Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research*, **26**, 2290-2296. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3356>