

安罗替尼维持治疗IV期大细胞神经内分泌肺癌 1例并文献复习

孙帆*, 韩娜, 张晓春#

青岛大学, 山东 青岛

收稿日期: 2022年9月8日; 录用日期: 2022年9月30日; 发布日期: 2022年10月8日

摘要

大细胞神经内分泌肺癌是临床中极为罕见的一种肺癌类型, 病理学分类为神经内分泌肿瘤, 在肺癌中约占1%。大细胞神经内分泌肺癌在发现时多数已全身转移, 其治疗方式包括化疗、放疗、手术治疗, 但预后均较差。目前, 抗血管靶向药物不断发展, 但其治疗大细胞神经内分泌肺癌的报道很少。所以我们在此报道一例大细胞神经内分泌肺癌伴脑转移使用安罗替尼维持治疗的病例, 并对大细胞神经内分泌肺癌的治疗进展进行综述。一名68岁男性患者, 因头晕、视物不清、下肢疼痛行全身查体发现肿瘤全身转移, 穿刺证实为肺大细胞神经内分泌癌, 一线给予依托泊苷 + 铂双药化疗同时颅脑放疗, 2周期治疗后复查进展, 更换二线伊立替康 + 铂双药化疗5周期, 2、4周期评估病灶稳定, 化疗结束后给予患者安罗替尼口服维持治疗, 患者无疾病进展生存期为7.1个月, 总生存期为13.1个月。本病例为以后肺大细胞神经内分泌癌的治疗提供新的思路。

关键词

大细胞神经内分泌癌, 化疗, 抗血管靶向治疗, 安罗替尼

Anlotinib Maintenance Therapy for Stage IV Large Cell Neuroendocrine Lung Cancer: A Case Report and Literature Review

Fan Sun*, Na Han, Xiaochun Zhang#

Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Sep. 8th, 2022; accepted: Sep. 30th, 2022; published: Oct. 8th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孙帆, 韩娜, 张晓春. 安罗替尼维持治疗 IV 期大细胞神经内分泌肺癌 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 8859-8863. DOI: 10.12677/acm.2022.12101278

Abstract

Large cell neuroendocrine carcinoma of lung is an extremely rare type of lung cancer in clinical practice. It is pathologically classified as neuroendocrine tumor, accounting for about 1% of lung cancers. Most large cell neuroendocrine lung cancer has systemic metastasis when it is discovered, and its treatment includes chemotherapy, radiotherapy and surgery, but the prognosis is poor. At present, anti-vascular targeting drugs have been developed continuously, but there are few reports on their treatment of large cell neuroendocrine lung cancer. Therefore, we herein report a case of lung large cell neuroendocrine carcinoma with brain metastasis treated with anlotinib maintenance therapy, and review the treatment progress of large cell neuroendocrine carcinoma. A 68-year-old male patient, because of dizziness, unclear vision, lower limb pain do systemic physical examination found that cancer that has spread to the whole body, puncture proof of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma, a line to etoposide plus cisplatin double chemotherapy medicine cerebral radiation at the same time, check after 2 cycles of treatment progress, replace the second line stand for kang + platinum double chemotherapy medicine 5 cycles, 2, 4 cycle stability assessment lesions. After chemotherapy, patients were given oral maintenance therapy with anlotinib, and progression-free survival was 7.1 months and overall survival was 13.1 months. This case provides new ideas for the treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma.

Keywords

Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, Chemotherapy, Antivascular Targeted Therapy, Anlotinib

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

大细胞神经内分泌肺癌是临床中极为罕见的一种肺癌类型，病理学分类为神经内分泌肿瘤，在肺癌中约占1%。大细胞神经内分泌肺癌恶性程度、侵袭程度高，在发现时多数已全身转移，其治疗方式包括化疗、放疗、手术治疗，但预后均较差。目前，抗血管靶向药物不断发展，像安罗替尼这样的多靶点药物层出不穷，目前安罗替尼已成为小细胞肺癌三线治疗用药。大细胞神经内分泌肺癌与小细胞肺癌类似，均为神经内分泌肿瘤，但抗血管靶向治疗大细胞神经内分泌肺癌的报道很少。所以在此报道一例大细胞神经内分泌肺癌伴脑转移使用安罗替尼维持治疗的病例，并对大细胞神经内分泌肺癌的治疗进展进行综述。

2. 病例资料

患者男，68岁，患者2020-10-07因“头晕”就诊神经内科，患者诉头晕，伴有眼花、视物不清，背部、下肢疼痛，给予盐酸布桂嗪胶囊口服未见明显好转。完善上腹部MRI：肝左叶异常信号；颅脑MRI：脑实质多发异常信号；颅脑增强MRI：幕上及幕下脑实质内多发异常强化灶，符合转移瘤表现。既往“高血压”病史3年，血压最高150/95 mmHg，服用缬沙坦、硝苯地平血压控制良好。无吸烟、饮酒史。

2020-10-15入院完善PET/CT：1、左侧咽旁间隙、左侧颈部II区、右侧颈部III区、右肺门区、纵隔内(血管前间隙、右上气管旁、气管前腔静脉后、气管隆突下及后纵膈食管左旁)、肝门胰头区及门腔间隙

多发增大淋巴结，代谢增高，SUVmax 约 7.1；2、幕上下脑实质内多发结节状略高密度灶，代谢略高，SUVmax 约 7.2；3、肝 S3 段内低密度结节灶，边界欠清，代谢增高，SUVmax 约 5.0；4、左侧肩胛骨、左侧第 5 侧肋、C2 椎体、T10 椎体、L5 椎体后部、双侧髌白见多发不均匀混合性骨质破坏，代谢增高，SUVmax 7.8；以上考虑上述多发淋巴结、颅脑、肝脏及骨骼多发转移瘤。

2020-10-15 完善 CT 引导下肝脏穿刺活检，组织病理学诊断：少许肝组织内见低分化癌浸润；免疫组化：Hepatocyte(少量+)，Arginase-1(-)，GPC3(-)，CK(-)，CK19(-)，Ki-67 阳性率约 70%。结合免疫组化结果，考虑为肝细胞性肝癌。但患者既往无乙肝肝炎病史，经科内讨论，考虑为肝内转移瘤。

患者有颈部淋巴结转移，因此于 2020-10-31 行超声引导下右侧颈部淋巴结穿刺活检。组织病理学诊断：(右侧颈部淋巴结穿刺活检)增生的纤维组织内见低分化腺癌，符合大细胞神经内分泌癌，倾向肺来源；免疫组化：CD56 弥漫(+)，Syn 弥漫(+)，TTF-1 部分(+)，CK(+)，Hepatocyte(-)，GPC3(-)，Arginase-1(-)，CK19(-)，CK7(-)，CK20(-)，Vimentin(-)，CD34(-)，NapsinA(-)，CK5/6(-)。

晚期一线：2020-10-28 行第 1 周期 EC 方案减量化疗，具体为：依托泊苷 0.15 g d1，0.1 g d2-3，卡铂 350 mg d1。第一周期化疗期间同时行颅脑放疗定位，计划全脑放疗 40GY/20 次，局部量 50GY。2020-11-23 行第 2 周期 EC 方案化疗，具体为：依托泊苷 0.1 g d1，0.15 g d2-3，卡铂 350 mg d3。患者于 2020-12-09 完成全脑放疗，复查颅脑增强 MRI：脑内多发转移瘤，较前增大、增多；肺部病灶稳定，肝脏病灶较前缩小，根据 RESIST 标准评估为疾病进展(PD)。一线治疗无进展生存期：1.4 个月。

晚期二线：2020-12-17 至 2021-04-08 行 1-5 周期 IP 方案化疗，具体为：伊立替康 90 mg d1、d8+顺铂 40 mg d1、d8。第 2、4 周期评估病灶为稳定(SD)。2021-04-17 开始口服安罗替尼 10 mg qd，d1-14，并同时服用缬沙坦、硝苯地平控制血压，患者口服奥施康定止痛治疗，患者于 2021-07-17 复查上腹部 CT 示肝脏病灶较前增大，提示疾病进展。二线治疗无进展生存期：7.1 个月。

后由于患者 ECOG 评分 4 分，未再行化疗，继续口服安罗替尼 10 mg qd d1~14，期间患者家属诉患者不能下床活动，生活无法自理，未再复查。患者于 2021-11-29 去世，总生存期：13.1 个月。

本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准，并获得患者知情书面同意，发表本病例报告。

3. 讨论

肺大细胞神经内分泌癌是一种罕见的肿瘤，在全部肺癌中约占 1%~3% [1]，其恶性程度与小细胞肺癌相当，发现时大部分为 IV 期，伴有全身多处转移。IV 期肺大细胞神经内分泌癌中位总生存期通常不超过 1 年[2]。但目前肺大细胞神经内分泌癌 IV 期仍没有标准的治疗方案。一项基于人群的大细胞神经内分泌癌分析，早期肺大细胞神经内分泌癌表现类似于非小细胞肺癌(I~III 期)，而晚期大细胞神经内分泌癌(IV 期)表现类似于小细胞肺癌，因此早期大多数采用手术切除病灶，而晚期治疗类似于小细胞肺癌，采用同步放化疗治疗[1]。研究表明肺大细胞神经内分泌癌的基因突变与小细胞肺癌不同，小细胞肺癌患者 TP53 + RB1 双基因突变率的比例大于 90%，而肺大细胞神经内分泌癌患者 TP53 + RB1 双基因突变率的比例为 36% [3]。启示可以根据 TP53 + RB1 共突变状态治疗肺大细胞神经内分泌癌患者。根据 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南 2021 版，其化疗参照 SCLC 或 NSCLC。如果行肿瘤基因检测存在 TP53、RB1 突变，治疗可选择 SCLC 方案，否则选择 NSCLC 方案[4]。

IV 期肺大细胞神经内分泌癌除化疗、放疗外，目前正在兴起的免疫治疗也在其治疗中开展研究[5]。部分免疫治疗药物相关临床试验表明疗效与 PD-L1 表达水平高低有关[6]。PD-L1 的表达在大细胞神经内分泌癌中约为 10.4%~40%，目前关于肺大细胞神经内分泌癌的临床试验包括免疫治疗[7] (NCT03728361)。该项临床试验为纳武利尤单抗联合替莫唑胺治疗复发/难治性小细胞肺癌和晚期神经内分泌肿瘤的二期多队列研究。该研究主要终点为客观有效率，次要终点为无进展生存期、总生存期及不良事件发生分级。

目前该研究预计在 2022-12-31 完成。有个案报道贝伐珠单抗应用于肺大细胞神经内分泌癌治疗有效[8]。除抗血管靶向外, 一项研究发现 c-KIT、Her-2 在某些肺大细胞神经内分泌癌患者中高表达, 提示可能为其治疗的潜在靶点[9]。但这些还需要进一步的前瞻性研究验证。

安罗替尼(AL3818)是一种新型小分子抗血管靶向酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 其与普通抗血管靶向药相比, 通过作用于表皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体、成纤维生长因子受体等位点, 多方面形成抗肿瘤血管生成的作用[10]。安罗替尼在治疗化疗后复发小细胞肺癌的临床试验已经取得令人鼓舞的消息, 延长了患者无进展生存期和总生存期, 疾病控制率达到 71.6%, 因此其被批准用于小细胞肺癌三线治疗用药[11]。在一项单中心回顾性研究安罗替尼维持治疗化疗后不可切除或转移性软组织肉瘤研究中, 对比既往安慰剂维持治疗, 安罗替尼维持治疗显著延长了患者无进展生存期(7.3 个月 vs 14.6 个月), 该研究中化疗后安罗替尼维持治疗无进展生存期达到 13.6 个月, 超过一项回顾性研究安罗替尼联合化疗加安罗替尼维持治疗进展/转移软组织肉瘤的无进展生存期(8.2 个月) [12] [13]。

由于肺大细胞神经内分泌癌很难确诊, 因此其开展前瞻性临床研究较少, 目前大多为回顾性研究。以铂为基础双药化疗一线治疗晚期肺大细胞神经内分泌癌的 2 项 II 期前瞻性研究显示中位无进展生存期在 4.4 个月~5.8 个月之间, 中位总生存期在 8 个月~12.6 个月范围之内[14] [15] [16]。一项回顾性研究表明二线阿柔比星治疗既往化疗失败的肺大细胞神经内分泌癌患者的无进展生存期为 3.1 个月, 总生存期为 5.1 个月[17]。我们将安罗替尼试验性地用于肺大细胞神经内分泌癌二线化疗后的维持治疗, 可以看到患者二线化疗加安罗替尼维持治疗无进展生存期为 7.1 个月, 总生存期为 13.1 个月。使用安罗替尼维持治疗肺大细胞神经内分泌癌较既往研究延长了无进展生存期和总生存期, 因此证明化疗后加用抗血管靶向药能够获益。患者服用安罗替尼维持治疗期间无新的不良事件发生, 因此安罗替尼有良好的安全性, 而我们观察到的疗效需要进一步扩大研究人群证实。

4. 总结与展望

总之, 本案例中使用安罗替尼维持治疗大细胞神经内分泌肺癌伴脑转移延长了患者疾病无进展生存期和总生存期, 为以后开展抗血管靶向治疗大细胞神经内分泌肺癌累积了经验。但本例研究仍存在不足: 1) 患者的治疗方案本应该完善基因检测, 根据指南选择。但由于患者经济原因, 未行基因检测有无 TP53、RB1 突变。2) 本研究为个案研究, 相关的研究结果还需大型临床研究证实。

大细胞神经内分泌肺癌由于其具有易远处转移的特点, 发现时大多为晚期。目前晚期大细胞神经内分泌肺癌治疗指南上的方案有限, 许多患者面临无药可用的境地。因此, 对于大细胞神经内分泌肺癌这样的罕见病种, 需要投入更多的精力研究新药以及相关的临床试验。本例安罗替尼维持治疗晚期大细胞神经内分泌肺癌延长了患者无进展生存期及总生存期, 可能为以后安罗替尼治疗大细胞神经内分泌肺癌的临床试验的开展开辟了道路。我们非常期待并关注大细胞神经内分泌肺癌相关临床试验, 并取得令人鼓舞的结果, 为大细胞神经内分泌肺癌患者提供新的治疗策略, 改善总体生存。

参考文献

- [1] Kinslow, C.J., May, M.S., Saqi, A., et al. (2020) Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Population-Based Study. *Clinical Lung Cancer*, **21**, E99-E113. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.07.011>
- [2] Lindsay, C.R., Shaw, E.C., Moore, D.A., et al. (2021) Large Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma: Consensus Statement from the British Thoracic Oncology Group and the Association of Pulmonary Pathologists. *British Journal of Cancer*, **125**, 1210-1216. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01407-9>
- [3] Saghaeiannejad Esfahani, H., Vela, C.M. and Chauhan, A. (2021) Prevalence of Tp-53/Rb-1 Co-Mutation in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 653153. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.653153>

-
- [4] 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>
- [5] Komiya, T., Ravindra, N. and Powell, E. (2021) Role of Immunotherapy in Stage IV Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **22**, 365-370. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.2.365>
- [6] Patel, S.P. and Kurzrock, R. (2015) PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, **14**, 847-856. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0983>
- [7] Ohtaki, Y., Kaira, K., Atsumi, J., *et al.* (2018) Prognostic Significance of PD-L1 Expression and Tumor Infiltrating Lymphocytes in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of Lung. *American Journal of Translational Research*, **10**, 3243-3253.
- [8] Yokouchi, H., Kitahashi, M., Oshitari, T., *et al.* (2013) Intravitreal Bevacizumab for Iris Tumor Metastasized from Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of Lung. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **251**, 2243-2245. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2218-y>
- [9] Iyoda, A., Travis, W.D., Sarkaria, I.S., *et al.* (2011) Expression Profiling and Identification of Potential Molecular Targets for Therapy in Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **2**, 1041-1045. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.343>
- [10] Shen, G., Zheng, F., Ren, D., *et al.* (2018) Anlotinib: A Novel Multi-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor in Clinical Development. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0664-7>
- [11] Cheng, Y., Wang, Q., Li, K., *et al.* (2021) Anlotinib vs Placebo as Third- or Further-Line Treatment for Patients with Small Cell Lung Cancer: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *British Journal of Cancer*, **125**, 366-371. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01356-3>
- [12] Liu, J., Deng, Y.T., Jiang, Y. (2021) Switch Maintenance Therapy with Anlotinib after Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Soft Tissue Sarcoma: A Single-Center Retrospective Study. *Investigational New Drugs*, **39**, 330-336. <https://doi.org/10.1007/s10637-020-01015-z>
- [13] Wang, H.Y., Chu, J.F., Zhang, P., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Chemotherapy Combined with Anlotinib plus Anlotinib Maintenance in Chinese Patients with Advanced/Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 1561-1568. <https://doi.org/10.2147/OTT.S235349>
- [14] Le Treut, J., Sault, 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., *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] Atieh, T., Huang, C.H. (2021) Treatment of Advanced-Stage Large Cell Neuroendocrine Cancer (LCNEC) of the Lung: A Tale of Two Diseases. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 667468. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.667468>
- [17] Yoshida, H., Sekine, I., Tsuta, K., *et al.* (2011) Amrubicin Monotherapy for Patients with Previously Treated Advanced Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **41**, 897-901. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr065>