

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.03.019

· 个案报告 ·

阿帕替尼治疗小细胞肺癌伴扁桃体转移1例报告

The treatment of apatinib in small cell lung cancer with tonsillar metastases: A case report

王崇^{1a}, 陆林^{1a}, 芦东徽^{1b}, 刘美琴^{1b}, 胡宗涛², 高世乐^{1b} (1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院(原解放军第一〇五医院) a. 肿瘤一科; b. 肿瘤四科, 安徽 合肥 230031; 2. 中国科学院合肥肿瘤医院放疗部, 安徽 合肥 230031)

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的生物学行为特点是恶性程度高、生长迅速、易发生早期转移。近年来,由于化疗药物的进展,多药联合高强度化疗虽有一定疗效,但是总体生存率不高。与此同时,随着肿瘤分子生物学的快速发展,SCLC的靶向治疗由于副反应小、疗效确切,已成为临床研究热点。目前研究中的靶向治疗药物包括生长因子受体抑制剂、血管生成抑制剂、凋亡促进剂、多药耐药蛋白-1抑制剂等^[1]。靶向治疗在多种恶性肿瘤中已经证实潜在的靶点与肿瘤发生密切相关,SCLC的靶向治疗至今尚无突破,可能与选择的靶点不准确有关。本例患者为复发后SCLC,多线治疗进展后借鉴非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗经验,现结合文献复习报道如下。

1 病例资料

男性患者,46岁,2017年10月25日因咳嗽咳痰入当地诊所按照“上呼吸道感染”治疗1周未见好转,于2017年12月29日在宁波市鄞州第二医院肿瘤一科行右颈部淋巴结穿刺检查。病理结果:(右颈部淋巴结)符合浸润性/转移性小细胞癌,脉管内癌栓(+),免疫组化示:癌细胞CK(+),TTF-1(-),Syn(+),CD56(+),S-100(-),CK7(-),P63(-),Ki-67(80%+)。胸部CT:左肺多发斑片状磨玻璃影;颈部、纵隔、两肺门、腹腔、腹膜后、右侧腋窝等多发肿大淋巴结,结合病史考虑左肺癌多发转移。2018年1月2日、2018年2月28日、2018年3月24日给予依托泊苷联合顺铂方案化疗3个周期,按照RESIST 1.1评价为PD。2018年4月25日给予伊立替康联合洛铂化疗1个周期。2018年5月21日因声音嘶哑、咳嗽、胸闷复查胸部增强CT,结果为左肺上叶恶性肿瘤,左主支气管外压性狭窄,纵隔淋巴结广泛肿大,部分融合成肿块样,心包积液。2018年5月23日就诊我院,查体:双侧颈部可触及多发肿大淋巴结,最大3 cm×3 cm,质地较硬、

活动度差、无压痛;胸壁可见暗紫色静脉曲张、听诊左肺呼吸音低、右肺呼吸音粗、心音低钝,心脏相对浊音界增大。入院结合病史诊断:右肺SCLC(广泛期)、上腔静脉综合征。2018年5月25日给予纵隔转移瘤姑息性放疗,剂量为4 000 cGy/20 F。2018年5月28日胸闷症状加重,心脏超声:LVEF 68%,前心包探及12 mm液性暗区,超声诊断:心包大量积液。2018年5月29日给予心包腔积液置管引流,引流出血性液体600 ml。2018年5月31日心包积液细胞学:心包积液涂片见有癌细胞,2018年6月2日给予顺铂30 mg心包腔内灌注。2018年6月7日患者诉左侧咽部肿胀,电子喉镜示左侧扁桃体出现新发病灶(图1),考虑转移瘤。于2018年6月8日给予甲磺酸阿帕替尼片(0.25 g口服,1次/d)靶向治疗。2018年6月13日扁桃体组织病理结果:肿瘤细胞Syn(+),CgA(+),CD56(弱+),TTF1(+),P63(-),P40(-),Ki-67(80%+);病理诊断为(左侧扁桃体新生物)小细胞神经内分泌癌(图2),免疫组化结果提示肺来源可能性大(图3)。治疗期间患者诉咽部肿胀及咳嗽咳痰胸闷症状逐渐减轻。2018年8月10日入科复查,查体扁桃体病灶基本消失(图4);颈部胸部CT:左肺上叶恶性肿瘤较老片未见明显变化,左主支气管外压性狭窄较前减轻,纵隔淋巴结较前缩小,部分融合成肿块样,心包积液量减少。截至发稿,评价为PR,现患者继续原剂量口服阿帕替尼。

2 讨论

肺癌为常见恶性肿瘤之一,位居肿瘤死亡原因的首位,预后极差,5年生存率仅约16%^[2],肺癌中

[作者简介] 王崇(1976-),男,本科,主治医师,主要从事肺癌精确放疗的研究,E-mail:chenzhouce@126.com

[通信作者] 高世乐(GAO Shile, corresponding author),硕士,主治医师,主要从事晚期肺癌个体化治疗的临床研究,E-mail:gslhf0551@163.com

SCLC 占 15%~20%^[3], SCLC 恶性程度高, 中位生存期 8~12 个月, 5 年生存率 3%~5%^[4]。初诊的 SCLC 中, 60%~70% 已为广泛期^[5], 易出现肺部、纵隔淋巴结、颅内、骨、肝脏等多发转移; 转移至扁桃体相对较罕见。查阅文献, 目前全球扁桃体转移癌不超过 100 例^[6], 仅占扁桃体恶性肿瘤的 0.8%, 其原发部位依次为胃癌、乳腺癌、肺癌、恶性黑色素瘤及精原细胞瘤^[7]; 而 SCLC 扁桃体转移更为罕见, 治疗预后极差, 中位生存期 5 个月, 多因局部肿块出血或窒息死亡。血行转移仍被认为扁桃体转移的主要途径, 因扁桃体无传入淋巴管, 仅存在传出淋巴管, 对于伴 SVCS 患者, 肿瘤细胞是否通过颈部淋巴管逆行或者从胸导管经颈干转移到扁桃体尚不明确。



图1 2018年6月7日喉镜检查

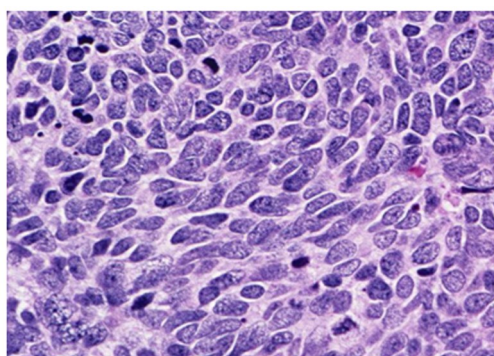


图2 2018年6月13日扁桃体转移瘤组织 (H-E 染色, ×200)

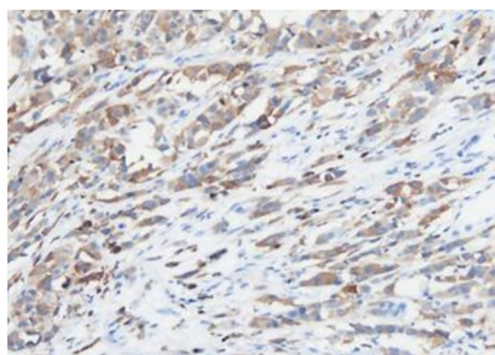


图3 2018年6月13日扁桃体转移瘤 (Syn 免疫组化染色, ×200)



图4 阿帕替尼治疗2个月后, 2018年8月10日检查见扁桃体转移瘤基本消失

SCLC 主要治疗方式为化疗^[8], SCLC 对化疗极度敏感, 初治缓解率高, 但易发生继发性耐药和复发, 中位 PFS 仅 2~3 个月, 二线治疗多不敏感^[9]。对于化疗不敏感晚期 SCLC 患者, 靶向治疗疗效尚不明确。有文献^[10-11]报道, VEGF 在 SCLC 中高度表达, 与癌细胞侵袭、增殖、转移密切相关, 对于贝伐珠单抗、萨利多胺、索拉非尼、阿伯西普等皆不能提高 SCLC 患者的 OS。因此, 为了进一步取得临床疗效, 提高患者 OS, 需尝试新的靶向药物。

阿帕替尼是一种新型口服小分子抗血管生成药物, 可高度选择性结合抑制 VEGFR-2, VEGFR-2 主要表达于内皮细胞, 与肿瘤血管生成关系最为密切, 被 VEGF 激活后, 其羧基末尾及激酶插入区域发生自动磷酸化, 引发肿瘤细胞增殖、迁移、弥漫及内皮细胞存活效应。阿帕替尼则通过与 VEGFR-2 结合, 竞争性抑制 VEGF 与 VEGFR-2 结合, 从而抑制肿瘤血管生成, 抑制肿瘤细胞生长, 发挥抗肿瘤作用^[12-13]。

本例 SCLC 伴扁桃体转移患者病理诊断明确, 经全身多线化疗后出现纵隔淋巴结转移, 伴 SVCS、心包恶性积液等多部位进展, 治疗上已给予全身化疗多次, 再次进展后预后极差, 治疗方案需另辟新径, 大体原则为全身治疗为主, 局部放疗减轻 SVCS。经查阅文献和科室集体讨论, 患者及家属知情同意后决定给予胸腔局部病灶放疗, 阿帕替尼小剂量口服靶向治疗, 心包积液穿刺置管引流, 心包腔内灌注化疗药物等综合治疗方案。治疗后患者 SVCS 症状减轻, 扁桃体肿块缩小, 咳嗽、胸闷症状缓解, 复查胸部 CT 纵隔、颈部淋巴结、扁桃体病灶缩小达部分 PR, 说明治疗有效。但是, 阿帕替尼对于广泛期 SCLC 患者疗效如何, 尚需远期随访及更多病例积累经验。

[关键词] 阿帕替尼; 小细胞肺癌; 扁桃体; 转移
 [中图分类号] R734.2; R392.11 [文献标识码] D
 [文章编号] 1007-385X(2019)03-0359-03

[参考文献]

- [1] 邵岚,张沂平.复发性小细胞肺癌治疗进展[J].国际肿瘤学杂志,2012,9(35):373-376. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2012.05.015.
- [2] 夏国庆,韩一平.小细胞肺癌预后相关影响因素研究进展[J].中国全科医学,2018,21(11):1372-1377. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.186.
- [3] GASPAR L E, MCNAMARA E J, GAY E G, et al. Small-cell lung cancer: prognostic factors and changing treatment over 15 years[J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(2): 115-122. DOI:10.1016/j.clcc.2011.05.008.
- [4] 李小会,刘小华,刘国艳,等.小细胞肺癌相关临床及病理特征与CT诊断研究进展[J].重庆医学,2018,47(5):702-704. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.05.044.
- [5] BYERS L A, RUDIN C M. Small cell lung cancer: where do we go from here? [J]. Cancer, 2015, 121(5): 664-672. DOI: 10.1002 / cncr.29098.
- [6] 王贻,伏冉,宗君,等.以右侧扁桃体肿大为首诊的小细胞肺癌一例[J].中华肿瘤杂志,2016,38(2):159-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.02.016.
- [7] 刘丹,赵玉霞.小细胞肺癌扁桃体转移1例并文献回顾[J].中国老年学杂志,2015,35(24):7217-7218. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2015.24.117.
- [8] 朱以香,李峻岭.广泛期小细胞肺癌的维持治疗研究进展[J].癌症进展,2017,15(9):990-993. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.09.04.
- [9] ROVIELLO G, ZANOTTI L, CAPPELLETTI, M R, et al. No advantage in survival with targeted therapies as maintenance in patients with limited and extensive-stage small cell lung cancer: a literature-based Meta - analysis of randomized trials[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(5): 334-340. DOI:10.1016/j.clcc.2016.05.008.
- [10] 王伙刚,洪波,林文楚.小细胞肺癌靶向治疗研究进展[J].中国药理学通报,2017,33(10):1333-1337. DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2017.10.001.
- [11] SHI Y K, SUN Y, YU J M, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of brain metastases of lung cancer(2017 version) [J]. Chin J Lung Cancer, 2017, 20(1): 1-13. DOI: 10.1111 / j.1440-1746.2012.07232.x.
- [12] 单艳,李志刚,姬卫国,等. VEGFR2 基因 V297I 位点对贝伐珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌患者临床疗效的影响[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(1):67-72. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.011.
- [13] 戴素丽,白函瑜,王耀杰,等.非小细胞肺癌组织中高表达的 miR-1269 对肺癌细胞 A549 生物学行为的影响[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(12):1282-1289. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.12.012.

[收稿日期] 2018-12-06

[修回日期] 2019-02-01

[本文编辑] 王映红