

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.016

卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇二线治疗IV期肺大细胞神经内分泌癌1例及文献复习

Carrizumab plus nab-paclitaxel as second-line treatment stage IV lung large-cell neuroendocrine carcinoma: A case report and literature review

熊中奎¹, 郎娟², 王思本¹(1. 绍兴第二医院医共体总院 肿瘤放疗科, 浙江 绍兴 312000; 2. 绍兴市人民医院 病理科, 浙江 绍兴 312000)

肺大细胞神经内分泌癌(lung large-cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)是一种少见的高度侵袭性肺癌亚型,约占肺癌的3%^[1]。2015年,LCNEC被分类到肺神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)亚群。肺NET还包括小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)、肺典型类癌(typical carcinoid, TC)和肺非典型类癌(atypical carcinoid, AC)。LCNEC是一种生物异质性肿瘤,既有小细胞肿瘤样亚群特征,也有非小细胞样亚群特征,故其临床治疗也存在争议。2019年绍兴第二医院医共体总院肿瘤放疗科以卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇二线治疗1例IV期LCNEC患者,取得部分缓解(partial remission, PR)的疗效,现报道如下。

1 病例资料

患者男,52岁,2019年7月22日因“左肺术后近2年,两肺转移4月”入院。患者诉声音嘶哑、咳嗽、少痰,既往无饮酒习惯,吸烟史30年(20支/d),已戒1.5年。血液生化:肝、肾功能、电解质正常,异常肿瘤标志物见表1。2019年7月29日血常规:白细胞总数 $6.1 \times 10^9/L$,血小板总数 $220 \times 10^9/L$,血红蛋白137 g/L,红细胞总数 $4.19 \times 10^{12}/L$;心电图:窦性心律,正常心电图。

2017年8月11日杭州武警医院PET/CT:左上肺癌伴纵隔左肺动脉淋巴结转移,右上肺毛玻璃影,左侧第6肋骨折。2017年8月18日浙江大学医学院附属邵逸夫医院支气管镜检:两肺支气管内未见新生物。2017年8月21日行胸腔镜下肺叶切除术。2017年8月29日术后病理报告:(左上)肺叶切除术标本大小 $18 \text{ cm} \times 7.4 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$;肿瘤距支气管切缘2 cm,大小 $3.5 \text{ cm} \times 3.4 \text{ cm}$;组织类型为低分化癌,结合免疫组化考虑为LCNEC;可疑胸膜累犯,支气管切缘阴性;淋巴结未见癌转移(0/23),伴癌结节1枚;支气管旁(0/2),送检“第8组”(0/2),“第9组”(0/1),“第10组”(0/2),“第11组”(0/9),“第4组”(0/6),“第5组”

见癌结节1枚;“第7组”(0/1)。免疫组化D片:CK-low(+),TTF-1(+),CK7(部分+),CgA(灶+),Syn(部分+),CD56(部分+),NapsinA(-),P40(-),CK5/6(-),CK-high(-),ALK(D5F3)(-),ROS(-),PD-L1(-)。术后EP方案(VP-16 200 mg d1~3+DDP 120 mg d1 q3w)化疗6周期,末次化疗时间2018年2月2日。

2018年6月22日,将石蜡包埋标本(肿瘤细胞比例80%~85%)送北京金橡生物科技有限公司进行肺癌13基因检测,2018年7月2日利用二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术,对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)常见药物敏感性相关基因进行动态监测结果显示,TP53转录本NM-000546,外显子为exon6,碱基改变为c614A>G,蛋白改变为p.Y205C,变异丰度为42.78%。未检出EGFR、KRAS、ALK、ROS1、BRAF、MET、RET、ERBB2、CD274、PTEN、PIK3CA、POLE等突变。2019年3月12日胸部CT:左肺癌术后,两肺多发转移灶,纵隔多发淋巴小结节。2019年3月19日、4月9日、5月1日、5月27日、6月16日、7月6日给予多西他赛注射液120 mg d1+奈达铂注射液40 mg d1~3化疗,贝伐珠单抗注射液400 mg d1 q3w靶向治疗6周期。疗效评价为SD。2019年7月30日,绍兴第二医院采集患者血液,送吉因加科技有限公司进行肿瘤用药基因检测,检测结果:(1)体细胞变异:点突变、小片段的插入缺失,ARID1A突变频率1.0%、TP53 0.9%、CIC 0.9%、RB1 1.6%、KEAP1 1.5%;(2)胚系变异:BCL2L11多态性检测结果为野生型,HLA分型检测结果为HLA-A杂合、HLA-B杂合和HLA-C杂合,

[基金项目] 浙江省医坛新秀培养工程资助项目(No. 浙卫发[2015]70号)。Project supported by the Training Project of New Talents in Medicine of Zhejiang Province (No. Zhe wei fa[2015]70)

[作者简介] 熊中奎(1976-),男,博士,副主任医师,主要从事放射肿瘤学临床与基础研究

[通信作者] 熊中奎(XIONG Zhongkui, corresponding author), E-mail: xiongzk@yeha.net

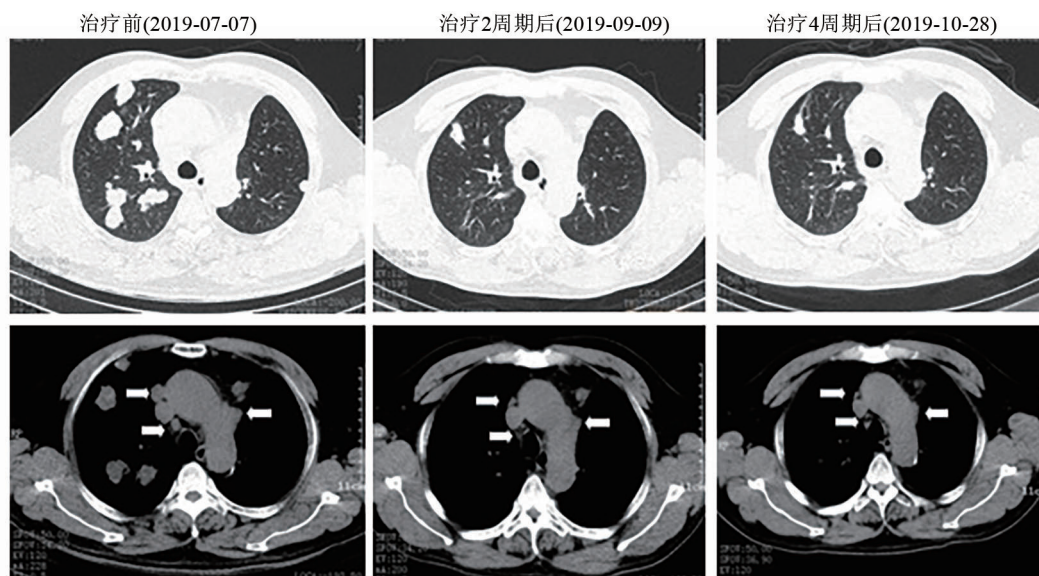
基因组指标为肿瘤突变负荷(TMB)检测结果为TMB-L、4.8 Muts/Mb。2019年7月30日、8月20日、9月10日、10月4日给予白蛋白紫杉醇注射液200 mg d1+卡瑞利珠单抗注射液200 mg d1 q3w化疗4周期。按照肿瘤免疫治疗疗效评价标准(iRECIST)

进行疗效评价为PR(图1),治疗中肿瘤标志物CEA、CA125和LDH呈现下降趋势(表1)。治疗期间发生反应性皮肤毛细血管增生症,以安罗替尼胶囊12 mg po qd d1~14 q3w,治疗1周后好转,但是安罗替尼胶囊使用后患者出现高血压。

表1 卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇治疗前后LCNEC患者CEA、CA125和LDH水平的变化

	2019-07-22 ^a	2019-08-19 ^b	2019-09-09 ^c	2019-10-03 ^d	2019-10-28 ^e
CEA (ng/ml)	370.92	281.01	114.18	85.17	98.74
CA125 (U/ml)	42.4	31.2	17.8	19.9	24.4
LDH (U/L)	356	386	286	246	283

注:^a治疗前;^b治疗1周期;^c治疗2周期;^d治疗3周期;^e治疗4周期



肺内转移瘤和纵隔淋巴结(白色箭头)经过4周期治疗后均有缩小,甚至消失

图1 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗前后LCNEC患者的胸部CT图像

2 讨论

肺神经内分泌肿瘤包括4种亚型:低级别TC、中等级别AC、高级别LCNEC和SCLC。与NSCLC比较,LCNEC更容易复发;与无神经内分泌分化的大细胞肺癌和NSCLC比较,LCNEC的预后更差,而与SCLC相似。在临床特征、OS和免疫谱方面,LCNEC与SCLC更相似,而与类癌差异更大^[2]。LCNEC与SCLC的治疗方法相似,然而LCNEC对依托泊苷+铂类化疗方案的敏感性较SCLC弱。

一项基于人群的监测、流行病学、最终结果数据库(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)的研究^[3]认为,患者初诊年龄、性别、肿瘤分期、手术、化疗、放疗等与LCNEC患者OS有关。淋巴结转移是LCNEC生存的负性预测因子^[4]。外科手术联合围手术期化疗对LCNEC有效,包括I期患者^[5]。RAMAN等^[6]研究指出,对于早期LCNEC,辅助化疗

可为Ib期LCNEC带来额外的OS获益,而不是Ia期患者。对于早期LCNEC,外科手术比立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)获得更长的OS,而SBRT可作为未达到外科手术标准的可选治疗手段^[7]。关于外科手术在IV期LCNEC中的价值目前存在争议,一项基于SEER数据库的研究^[1]指出,初诊时给予外科手术治疗具有显著的OS获益,即便是IV期患者。而GU等^[8]的一项基于SEER数据库分析认为,手术联合化疗是I~III期LCNEC的最优选择;而与其他治疗相比较,单纯化疗可为IV期LCNEC带来更多获益。在肿瘤细胞阴性且免疫细胞阳性是LCNEC的PD-L1高频表达模式^[9]。关于免疫检查点抑制剂在LCNEC应用,可见于个案报道^[10]。

本例患者2018年术后分子病理结果显示TP53突变,丰度为42.78%。2019年患者两肺转移时,由于患者拒绝肺部肿块穿刺,给予液体活检。液体活检是一种非侵入性方法,具有可重复性,并可动态监测肿

瘤随时间的演变过程,可为神经内分泌肿瘤患者个体化治疗提供参考^[11-12]。采用NGS技术检测该患者血液标本中,与肿瘤发生发展相关的1 021个基因的4种类型包括点突变、小片段插入缺失、拷贝数变异和目前已知的融合基因。本例患者的NGS结果显示,5个体细胞突变(包括ARID1A 1.0%、TP53 0.9%、CIC 0.9%、RB1 1.6%和KEAP1 1.5%),未见驱动基因突变且TMB-L, 4.8 Muts/Mb。经过4周期卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗,两肺转移灶和纵隔淋巴结转移灶均呈现体积缩小和数量减少,无新病灶产生,疗效评价为PR。患者肝肾功能良好,未出现骨髓抑制。治疗过程中出现反应性毛细血管增生症,经抗血管药物治疗后好转。目前患者处于密切随访中。然而该方案是否值得推广,有待于高证据级别的双盲随机对照临床试验的证实。

[关键词] 肺大细胞神经内分泌癌;卡瑞利珠单抗;白蛋白紫杉醇;二线治疗

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** B

[文章编号] 1007-385X(2021)04-0416-03

[参 考 文 献]

- [1] DENG C, WU S G, TIAN Y. Lung large cell neuroendocrine carcinoma: an analysis of patients from the surveillance, epidemiology, and end-results (SEER) database[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3636-3646[2020-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537662/>. DOI:10.12659/MSM.914541.
- [2] XU F K, CHEN K, LU C L, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma shares similarity with small cell carcinoma on the basis of clinical and pathological features[J/OL]. *Transl Oncol*, 2019, 12(4): 646-655[2020-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6393706/>. DOI:10.1016/j.tranon.2019.01.004.
- [3] CAO L, LI Z W, WANG M, et al. Clinicopathological characteristics, treatment and survival of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a SEER population-based study[J/OL]. *Peer J*, 2019, 7: e6539[2020-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441320/>. DOI:10.7717/peerj.6539.
- [4] BROMINSKA B, GABRYEL P, JARMOŁOWSKA-JURCZYSZYN D, et al. Klotho expression and nodal involvement as predictive factors for large cell lung carcinoma[J/OL]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(4): 1010-1016[2020-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657266/>. DOI:10.5114/aoms.2018.75889.
- [5] OGAWA H, TANAKA Y, KITAMURA Y, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for pulmonary high-grade neuroendocrine carcinomas: a propensity score matching analysis[J/OL]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(4): 1145-1154[2020-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531719/>. DOI:10.21037/jtd.2019.04.56.
- [6] RAMAN V, JAWITZ O K, YANG C J, et al. Adjuvant therapy for patients with early large cell lung neuroendocrine cancer: a national analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(2): 377-383. DOI:10.1016/j.athoracsur.2019.03.053.
- [7] LO H, ABEL S, FINLEY G, et al. Surgical resection versus stereotactic body radiation therapy in early stage bronchopulmonary large cell neuroendocrine carcinoma[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(2): 305-310[2020-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997021/>. DOI:10.1111/1759-7714.13260.
- [8] GU J J, GONG D H, WANG Y X, et al. The demographic and treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung[J/OL]. *Cancer Med*, 2019, 8(6): 2979-2993[2020-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558599/>. DOI: 10.1002/cam4.2188.
- [9] ARPIN D, CHARPENTIER M C, BERNARDI M, et al. PD-L1-expression patterns in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: potential implications for use of immunotherapy in these patients: the GFPC 03-2017 "EPNEC" study[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920937972[2020-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343361/>. DOI:10.1177/1758835920937972.
- [10] TAKIMOTO SATO M, IKEZAWA Y, SATO M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung that responded to nivolumab: a case report[J/OL]. *Mol Clin Oncol*, 2020, 13(1): 43-47[2020-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265227/>. DOI:10.3892/mco.2020.2045.
- [11] ZAKKA K, NAGY R, DRUSBOSKY L, et al. Blood-based next-generation sequencing analysis of neuroendocrine neoplasms[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(19): 1749-1757. DOI:10.18632/oncotarget.27588.
- [12] 白日兰, 郭寒菲, 崔九崑. 肿瘤精准医学时代下精准检测技术的发展现状与临床应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(2): 103-108. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.02.001.

[收稿日期] 2020-09-20

[修回日期] 2021-03-05

[本文编辑] 党瑞山