

结肠神经内分泌癌合并肺、肾上腺转移 1 例

陈嘉敏, 蓝丹, 曾舒雯, 赵建夫, 陈文慧*

暨南大学附属第一医院 肿瘤科, 广东 广州 510630

【摘要】 目前大多数关于神经内分泌癌的文献主要来源于对小细胞肺癌的研究, 而结肠神经内分泌癌的研究数据很少。本文报道了 1 例结肠神经内分泌癌合并肺、肾上腺转移病例, 患者就诊时消化道症状表现不明显, 主要表现为活动后气促等肺部不适症状, 第 1 次肺组织病理检查结果倾向腺癌, 而第 2 次肺组织病理检查结果提示神经内分泌癌, 消化道来源可能性大。结合患者影像学检查结果及查阅文献资料, 最终诊断为结肠神经内分泌癌 IV 期。

【关键词】 神经内分泌癌; 肿瘤转移; 免疫组织化学; 诊断

Neuroendocrine carcinoma of colon with lung and adrenal gland metastasis: a case report

Chen Jiamin, Lan Dan, Zeng Shuwen, Zhao Jianfu, Chen Wenhui*

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: Chen Wenhui, E-mail: chenwenhui221@jnu.edu.cn

【Abstract】 It is reported that most of neuroendocrine carcinoma are in the bronchopulmonary system, while studies on colonic neuroendocrine carcinoma are limited. This article reported a case of colonic neuroendocrine carcinoma with lung and adrenal metastasis. The patient mainly manifested as shortness of breath after exercise, but the gastrointestinal symptoms were not obvious. The first histopathological examination tended to be lung adenocarcinoma, however, the second lung histopathological result suggested neuroendocrine cancer that originated from digestive tract. Combined with the results of the patient's imaging examination and literature review, the final diagnosis was colonic neuroendocrine carcinoma stage IV.

【Key words】 Neuroendocrine carcinoma; Neoplasm metastasis; Immunohistochemistry; Diagnosis

神经内分泌肿瘤是指起源于神经内分泌细胞的肿瘤, 可发生于人体很多器官和组织, 其中以胃肠道、胰腺和肺最为好发^[1]。根据原发肿瘤的定位、肿瘤类型和分级, 诊断有显著差异。据统计, 50%~60%的胃肠胰源性神经内分泌肿瘤患者诊断时已存在局部或远处转移^[2], 肝是最常见的转移器官(70%), 其次是肺(15%)^[3]。原发肿瘤的位置和肿瘤类型不同, 预后也有所不同。根据神经内分泌癌 SEER 数据库分析, 原发性结肠神经内分泌癌患者的中位生存期只有 5.9 个月, 短于原发性肺神经内分泌癌(7.6 个月)^[4], 且在结直肠神经内分泌癌 SEER 数据库中, 转移患者的 5 年生存率只有 6%^[5]。因此, 识别原发肿瘤的位置及确定原发肿瘤出现转移对神经内分泌肿瘤的诊断和预后

判断十分重要。现报道 1 例暨南大学附属第一医院肿瘤科收治的结肠神经内分泌癌合并肺、肾上腺转移病例。

1 病例摘要

患者, 男性, 65 岁, 已婚, 因活动后气促 1 个月余收住院。2020 年 9 月患者出现活动后气促, 休息后可缓解, 偶有咳嗽, 咳白痰, 无胸闷胸痛, 无畏寒发热, 无腹痛腹泻, 就诊于普宁市人民医院, 胸部 CT 提示左肺上叶尖后段软组织肿块, 考虑周围型肺癌伴右侧内乳淋巴结转移, 当时未予以重视。现患者为求进一步诊治, 遂来我院就诊。既往自诉有 5 年“支气管炎”病史, 反复治疗后好转(具体不详)。自诉已戒烟近 30 年(具体不详), 无嗜酒, 无特殊过敏史及家族史。专科查体: 心肺听诊无异常。腹部平坦, 无胃肠型及蠕动波, 全腹软, 无压痛及反跳痛, 全腹未扪及包块, 肝、脾肋下未触及。入

基金项目: 国家自然科学基金(82072993)

* 通信作者: 陈文慧, E-mail: chenwenhui221@jnu.edu.cn

院后相关辅助检查示:CA 19-9、AFP正常,CEA 17.54 $\mu\text{g/L}$ 。胸部X线片:左肺上叶可见一不规则肿块影,大小约5.8 cm \times 5.1 cm,边缘欠光滑,其周围可见少许模糊影,考虑周围型肺癌;左侧气胸;左侧少量胸腔积液;动脉硬化。2020年11月27日经支气管镜肺活检细胞学诊断:刷片2张,镜下见纤毛柱状细胞,未见明显异型细胞。病理诊断:穿刺微小肺组织5粒,镜下见较多淋巴细胞浸润及间质出血,另见少量异型细胞浸润性生长。免疫组织化学:CK7(+),P40(-),TTF-1(+),NapsinA(部分+),Ki-67约8%(+),结合病理及免疫组织化学,考虑为恶性病变,倾向腺癌。由于组织破碎,异型细胞较少,如临床高度怀疑癌,建议重新取活检(图1)。于2020年12月2日在CT引导下经皮行肺穿刺活检,病理诊断:(肺)纤维组织增生的背景中见癌浸润,免疫组织化学:CK7(+),CDX-2(+),突触素(Syn)(+),嗜铬粒蛋白A(CgA)(+),TTF-1(-),P40(-),CK5/6(-)。结合免疫组织化学及形态学,考虑为转移性神经内分泌癌,消化道来源可能大(图2)(建议临床进一步检查,排除转移后,才考虑肺原发)。为了解全身肿瘤情况,完善PET-CT检查,结果示:①左肺上叶占位累及下叶背段,糖代谢增高,伴左肺上叶少许阻塞性炎症;右侧心膈角、左侧结肠旁沟肿块,糖代谢增高;左侧肾上腺

增粗,糖代谢增高;上述所见,符合神经内分泌癌改变。②肺气肿,两肺多发肺大泡,两肺下叶少许纤维灶;左侧胸膜增厚,左侧少量液气胸。③左肾囊肿;双侧股骨颈滑膜疝;脊柱退行性变;左侧肩锁关节糖代谢增高灶,考虑滑膜炎可能性大。④其余体部显像未见FDG代谢明显异常增高灶(图3)。建议患者进一步完善左侧结肠旁沟肿块及左侧肾上腺病灶的病理免疫组织化学检查,但患者及家属拒绝进一步的病理检查。为明确诊断进一步完善第2次肺组织活检标本的免疫组织化学,结果示神经元特异性烯醇化酶(NSE)(-),Ki-67约60%(+)。

2 讨论

神经内分泌肿瘤是一类起源于神经内分泌细胞且能够产生生物活性胺和/或多肽激素的肿瘤^[6]。根据世界卫生组织2010年版的消化系统肿瘤分类,神经内分泌肿瘤分为G1(Ki-67 \leq 2%)、G2(Ki-67 3%~20%)、神经内分泌癌(Ki-67 $>$ 20%)、混合腺-神经内分泌癌及增生和瘤前病变^[7]。临床诊断需依据其临床表现、肿瘤标志物、影像学及病理免疫组织化学等。CgA、Syn、NSE检测是诊断神经内分泌癌所必需的^[6],其中至少需满足2项阳性^[8]。本例患者第2次肺组织的免疫组织化学提示

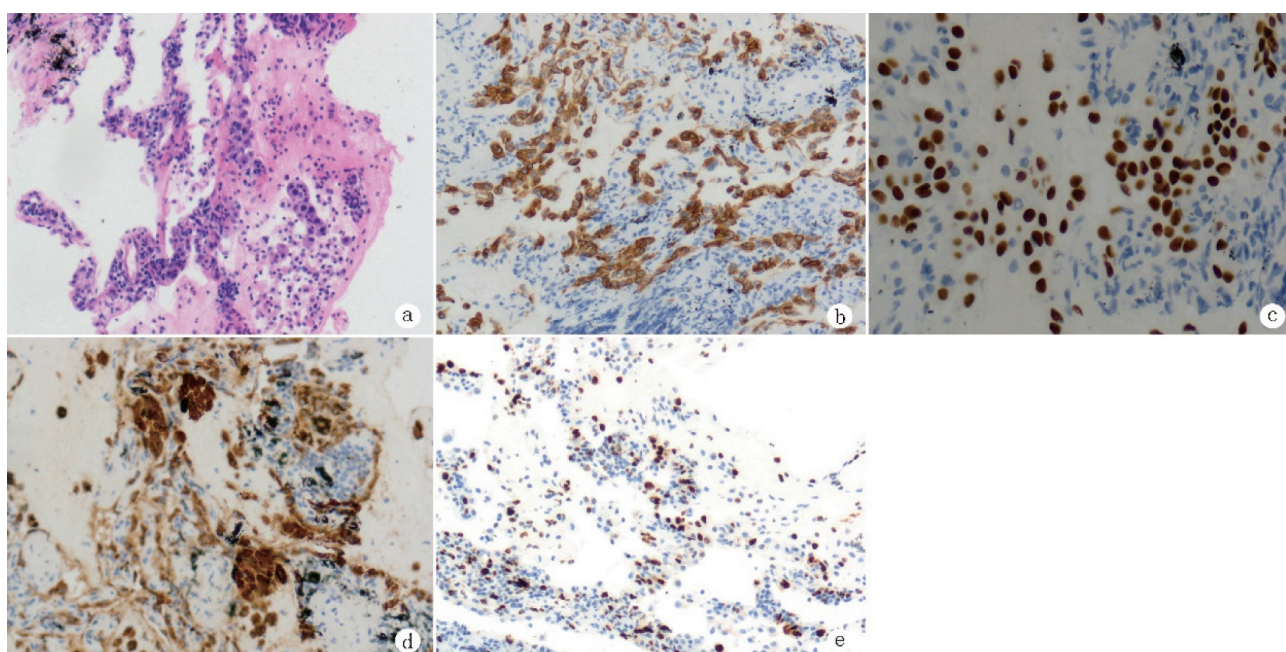


图1 2020年11月27日肺组织病理检查结果

注:a.苏木精-伊红染色(100 \times);b.免疫组织化学染色,CK7阳性(100 \times);c.免疫组织化学染色,TTF-1阳性(100 \times);d.免疫组织化学染色,Napsin部分阳性(100 \times);e.免疫组织化学染色,Ki-67约8%阳性(100 \times)。

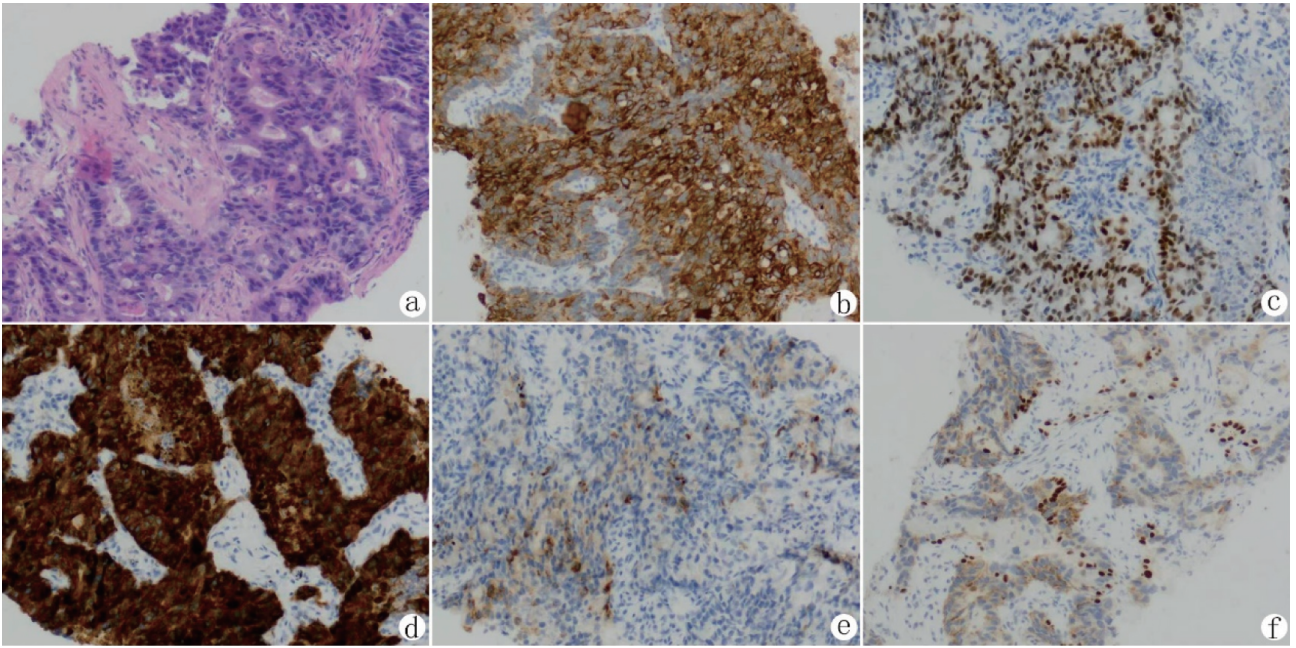


图2 2020年12月2日肺组织病理检查结果

注:a.苏木精-伊红染色(100×);b.免疫组织化学染色,CK7阳性(100×);c.免疫组织化学染色,CDX-2阳性(100×);d.免疫组织化学染色,Syn阳性(100×);e.免疫组织化学染色,CgA阳性(100×);f.免疫组织化学染色,TTF-1阴性(100×)。

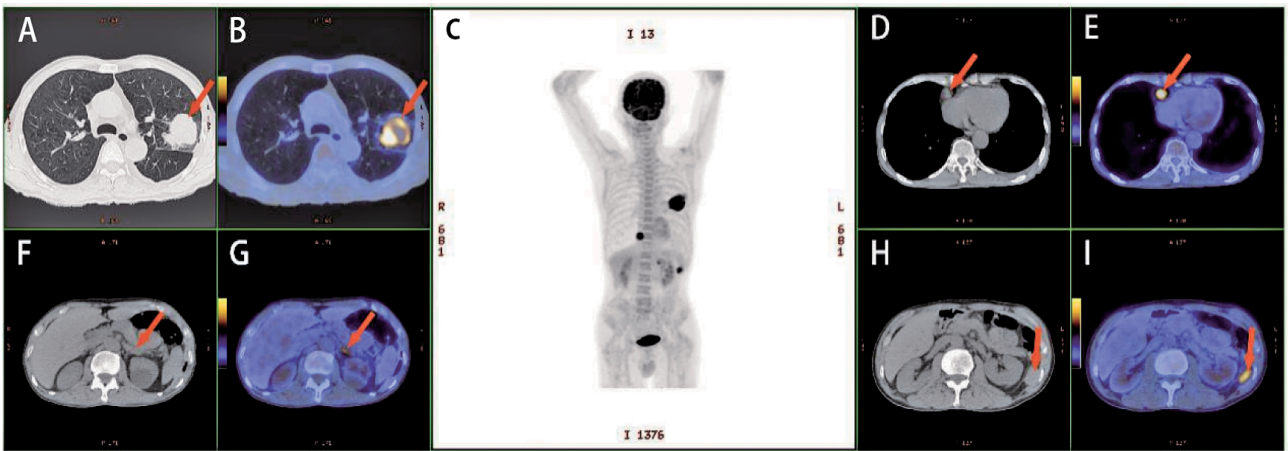


图3 2020年12月11日PET-CT结果

注:左肺上叶占位累及下叶背段,糖代谢增高,伴左肺上叶少许阻塞性炎症(图A、B);右侧心膈角(图D、E)、左侧结肠旁沟肿块(图F、G),糖代谢增高;左侧肾上腺增粗增粗,糖代谢增高(图H、I);上述所见(图C),符合神经内分泌癌改变。

Syn(+),CgA(+),Ki-67约60%(+),符合神经内分泌癌的诊断标准。但是第1次病理免疫组织化学提示CK7(+),TTF-1(+),NapsinA(部分+),倾向于腺癌。为此需要考虑是否有第二肿瘤肺腺癌存在的情况。因为NapsinA在肺腺癌中表达的特异性和敏感性高达95.02%和87.25%,且有助于区分肺腺癌与肺神经内分泌肿瘤^[9]。但查阅文献发现NapsinA在肺腺癌中通常呈强阳性表达^[10],本例患者第1次病理免疫组织化学显示NapsinA(部

分+),而第2次病理免疫组织化学和PET-CT结果均提示神经内分泌癌,且研究表明肺大细胞神经内分泌癌也可见NapsinA低程度表达^[10],因此本病例基本排除肺腺癌的可能性。从分类的角度来看,另一个需要考虑的因素是:NapsinA(部分+)的神经内分泌癌是否符合诊断为混合腺-神经内分泌癌。根据2010年版的消化系统肿瘤分类^[7],混合腺-神经内分泌癌诊断必须满足以下2个标准:①每个成分必须至少占肿瘤的30%;②这

两个成分必须是恶性的。由于本病例2次病理结果均未能同时见到神经内分泌癌样和外分泌腺细胞且每种成分至少占肿瘤的30%，因此本病例可排除混合腺-神经内分泌癌的可能性，诊断为神经内分泌癌。

根据影像学结果，本病例肺部病灶表现为单个边缘不光滑的类圆形肺周围结节，呈小叶状，但无钙化。与肺类癌影像学具有些许相似的表现，肺类癌的影像学表现缺乏特异性，常见表现为圆形或卵圆形的肺周围结节，边缘光滑或呈小叶状^[11]，但查阅资料发现高达10%的肺类癌表现为多发双侧病变并伴有钙化^[12]。从影像学表现上本病例不能完全排除肺类癌的可能性，影像学检查结果只能帮助缩小诊断范围，无法作出组织类型诊断，仍需依靠病理检查结果。结合PET/CT及病理结果该患者可能为肺来源或者肠来源的神经内分泌癌，因此需要对神经内分泌癌的原发灶进行鉴别诊断。研究表明，结合CDX-2和TTF-1免疫组织化学标志物有助于区分肠源性和肺源性神经内分泌肿瘤，CDX-2阳性可见于肠源性神经内分泌肿瘤，但在肺源性神经内分泌肿瘤中罕见^[13]。TTF-1在肺源性神经内分泌肿瘤中均表达，但在肠源性神经内分泌肿瘤的表达很少^[13, 14]。而且TTF-1对原发性肺肿瘤具有高度特异性^[15]。虽然本例患者2次的病理及免疫组织化学结果均来源于肺，但在原发部位未知的癌症中，可以通过转移癌的病理及免疫组织化学结果来鉴别肿瘤的起源部位^[16]。因此，结合本例患者第2次病理的免疫组织化学结果CDX-2(+),TTF-1(-)，可排除肺来源的神经内分泌癌，考虑为结肠神经内分泌癌合并肺转移。后来第2次肺组织活检标本的免疫组织化学结果NSE(-),Ki-67约60%(+)再次证实了这个诊断，因为肺类癌与其他原发于肺的神经内分泌肿瘤的组织学鉴别主要根据细胞增殖标志物Ki-67的百分比以及CgA、NSE、Syn，且研究发现以Ki-67<20%区分肺类癌与小细胞肺癌、肺大细胞神经内分泌癌的特异性和敏感性高达100%^[17]。

综上所述，本病例目前诊断为结肠神经内分泌癌Ⅳ期。由于本病例患者的原发灶位于左侧结肠旁沟且伴肺、肾上腺转移，不适宜进行手术，因此考虑以化疗为主。目前以铂类为基础联合依托泊苷或伊立替康为一线化疗方案^[18]。虽然化疗联合免疫治疗已在肺神经内分泌癌中得到了广泛的

应用，但在结肠神经内分泌癌中的治疗数据有限，仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 罗文浩, 吴小冉, 厉周. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的最新共识 [J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(1): 41-46.
- [2] KECK KJ, MAXWELL JE, MENDA Y, et al. Identification of primary tumors in patients presenting with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. Surgery, 2017, 161(1):272-279.
- [3] SORBYE H, WELIN S, LANGER SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study [J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 152-160.
- [4] DASARI A, MEHTA K, BYERS LA, et al. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases [J]. Cancer, 2018, 124(4):807-815.
- [5] GARCIA -CARBONERO R, CAPDEVILA J, CRESPO - HERRERO G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE)[J]. Ann Oncol, 2010, 21(9):1794-1803.
- [6] AHMED M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020 [J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(8):791-807.
- [7] RINDI G, PETRONE G, INZANI F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction [J]. Endocr Pathol, 2014, 25(2):186-192.
- [8] RINDI G, BORDI C, LA ROSA S, et al. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: The histology report [J]. DDig Liver Dis, 2011, 43:S356-S360.
- [9] JIN L, LIU Y, WANG X, et al. Immunohistochemical analysis and comparison of napsin A, TTF1, SPA and CK7 expression in primary lung adenocarcinoma [J]. Biotech Histochem, 2018, 93(5):364-372.
- [10] REKHTMAN N, PIETANZA CM, SABARI J, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma-like features: napsin A expression and genomic alterations [J]. Mod Pathol, 2018, 31(1):111-121.
- [11] MEISINGER QC, KLEIN JS, BUTNOR KJ, et al. CT features of peripheral pulmonary carcinoid tumors [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 197(5):1073-1080.
- [12] OBERG K, HELLMAN P, FEROLLA P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2012, 23 Suppl 7:vii120-3.
- [13] YANG Z, KLIMSTRA D, HRUBAN R, et al. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differen-

- tiated Neuroendocrine Tumors to the Liver [J]. *Am J Surg Pathol*,2017,41(7):915-922.
- [14] KYRIAKOPOULOS G, MAVROEIDI V, CHATZELLIS E, et al. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms [J]. *Ann Transl Med*, 2018,6(12):252.
- [15] CARNEY JM, KRAYNIE AM, ROGGLI VL. Immunostaining in lung cancer for the clinician. Commonly used markers for differentiating primary and metastatic pulmonary tumors [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015,12(3):429-435.
- [16] LI X, SHAO Y, SHENG L, et al. Risk factors and predictors for tumor site origin in metastatic adenocarcinoma of unknown primary site [J]. *Cancer Med*,2021,10(3):974-988.
- [17] FABBRI A, COSSA M, SONZOGNI A, et al. Ki-67 labeling index of neuroendocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens when strict counting guidelines are applied [J]. *Virchows Arch*, 2017,470(2):153-164.
- [18] THOMAS KEH, VOROS BA, BOUDREAUX JP, et al. Current Treatment Options in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma [J]. *Oncologist*,2019,24(8):1076-1088.
- [16] LI X, SHAO Y, SHENG L, et al. Risk factors and predictors for

(上接第 202 页)

- [19] YU P, DU Y, XU Z, et al. Comparison of D2 and D2 plus radical surgery for advanced distal gastric cancer: a randomized controlled study [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):28.
- [20] ZHENG C, GAO ZM, SUN AQ, et al. Prognostic significance of 14 v-lymph node dissection to D2 dissection for lower-third gastric cancer [J]. *World J Clin Cases*, 2019,7 (18):2712-2721.
- [21] MASUDA TA, SAKAGUCHI Y, TOH Y, et al. Clinical characteristics of gastric cancer with metastasis to the lymph node along the superior mesenteric vein (14v) [J]. *Dig Surg*, 2008, 25(5):351-358.
- [22] CHEN QY, ZHENG CH, LI P, et al. Safety and prognostic impact of prophylactic laparoscopic superior mesenteric vein (No. 14 v) lymph node dissection for lower-third gastric cancer: a propensity score-matched case-control study [J]. *Surg Endosc*, 2018,32(3):1495-1505.
- [23] EOM BW, JOO J, KIM YW, et al. Improved survival after adding dissection of the superior mesenteric vein lymph node (14 v) to standard D2 gastrectomy for advanced distal gastric cancer [J]. *Surgery*, 2014,155(3):408-416.
- [24] SAITO H, KONO Y, MURAKAMI Y, et al. Therapeutic value of lymph node dissection along the superior mesenteric vein and the posterior surface of the pancreatic head in gastric cancer located in the lower third of the stomach [J]. *Yonago Acta Med*, 2018,61(3):175-181.