

颅内神经内分泌癌 6 例报道及文献复习

熊 平 唐晓平 张 涛

【摘要】目的 探讨颅内神经内分泌癌的临床表现、影像学特征、病理学表现、治疗方法及其效果。方法 回顾性分析 2000~2018 年收治的 6 例颅内神经内分泌癌的临床资料。结果 肿瘤位于左侧顶枕叶及第四脑室内 1 例、右侧顶叶 1 例、右侧额叶 3 例、小脑半球 1 例。4 例发现肺部占位。术前均误诊为胶质瘤。6 例均手术全切肿瘤,术后病检结果示神经内分泌癌。5 例术后随访 1 周至 12 个月,1 例术后未行放、化疗,3 个月死亡;4 例术后伽玛刀治,1 例 6 个月死亡,3 例随访 12 个月生活基本自理。1 例失访。结论 颅内神经内分泌癌是一种极其罕见的疾病,恶性程度高,临床表现和影像学特征不明显,术前诊断较为困难,病理学是诊断的金标准,主要以手术切除为主辅以放、化疗的综合治疗。

【关键词】 颅内神经内分泌癌;显微手术;伽玛刀

【文章编号】 1009-153X(2019)03-0135-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 739.41; R 651.1*1

Intracranial neuroendocrine carcinoma: report of 6 cases and review of the literature

XIONG Ping, TANG Xiao-ping, ZHANG Tao. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical manifestations, imaging features and pathological features of intracranial neuroendocrine carcinoma in order to improve the diagnosis and treatment of this disease. Methods The clinical data of 6 patients (age, 23~65 years; gender, 4 males and 2 females) with intracranial neuroendocrine carcinomas who were treated in our hospital from 2000 to 2018 were retrospectively analyzed. Of 6 carcinomas, 1 was in the left parietal occipital lobe and the fourth ventricle, 1 in the right parietal lobe, 3 in the right frontal lobe and 1 in the cerebellar hemisphere. The space-occupying lesions were found also in the lungs of 4 patients. The surgical resection of the carcinomas was performed on all the patients. The carcinomas were preoperatively misdiagnosed as gliomas in all the patients. All the neuroendocrine carcinomas were definitely made by pathological examination. Results Five patients were followed up from 1 week to 12 months after the surgery. One patient with metastatic tumor undergoing postoperative gamma knife treatment died 6 months after the surgery. One patient who did not receive further postoperative radiotherapy and chemotherapy died 3 months after the surgery. Three patients receiving the postoperative gamma knife therapy still survived 12 months after the surgery. One patient lost to be followed up. Conclusions The intracranial neuroendocrine carcinoma is a rare, and highly malignant tumor and the primary intracranial neuroendocrine carcinoma is more rare. Its diagnosis is difficult according to its clinical manifestations and imaging features. The histopathological manifestations are the gold standard of its diagnosis. The surgery and postoperative radiochemotherapy is a main method to treat the carcinoma.

【Key words】 Intracranial neuroendocrine carcinoma; Diagnosis; Treatment; Surgery

神经内分泌癌是一种起源于弥漫性神经内分泌系统的极其罕见的恶性肿瘤。颅内神经内分泌癌常见于其他部位神经内分泌癌的颅内转移,占颅内肿瘤的 0.74%^[1-4],术前诊断较为困难,预后差。本文报道 6 例颅内神经内分泌癌,并结合文献进行分析,以提高此病的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2000~2018 年收治颅内神经内分泌癌

6 例,其中男 4 例,女 2 例;年龄为 23~65 岁,中位年龄为 50 岁;术后病理诊断均为小细胞性神经内分泌癌。4 例发现肺部占位,穿刺活检术示小细胞神经内分泌癌 3 例,大细胞性神经内分泌癌 1 例。6 例术前诊断均误诊为胶质瘤。

1.2 临床表现 均有头痛、呕吐等颅内压增高症状,2 例伴有行走不稳,1 例伴有肢体麻木及肌力减退,2 例伴有癫痫,位于枕部病人伴有双眼视力下降。

1.3 影像学表现 6 例术前均行头颅 CT 及 MRI 检查,其中 1 例位于左侧顶枕叶及第四脑室内,为颅内多发病变;1 例位于右侧顶叶;3 例位于右侧额叶;1 例位于小脑半球。CT 呈稍高密度或低密度,囊性部分表现为低密度,骨窗可见有骨质破坏。MRI 病变形

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.03.003
作者单位: 637000 四川南充,川北医学院附属医院神经外科(熊平、唐晓平、张 涛)

表 1 6 例颅内神经内分泌瘤的临床资料

性别	年龄(岁)	部位	临床表现	术前诊断	颅外病变	手术	放疗	预后
女	23	右侧顶叶	头痛,左侧肢体麻木及肌力减退	胶质瘤	无	是	是	随访 12 个月健在,生活自理
女	47	右侧额叶	头痛,呕吐,肢体抽搐	胶质瘤	肺部小细胞神经内分泌瘤	是	否	失访
男	55	右侧额叶	头痛,肢体抽搐	胶质瘤	无	是	是	随访 12 个月健在,生活自理
男	60	右侧额叶	头痛,呕吐	胶质瘤	肺部小细胞神经内分泌瘤	是	是	随访 12 个月健在,生活自理
男	65	小脑	头痛,行走不稳	胶质瘤	肺部小细胞神经内分泌瘤	是	否	3 个月后死亡
男	50	左侧枕叶及第四脑室	头痛,视力下降	胶质瘤	肺部大细胞神经内分泌瘤	是	是	6 个月后死亡

态不规则,T₁加权象囊性部分呈高信号,实性部分呈等、高混杂信号,T₂加权象囊性部分呈高信号,实性部分呈低信号,增强明显强化。

1.4 治疗方法 6 例均行手术治疗,根据肿瘤的部位选择相应的入路开颅,术中见肿瘤形态呈多样性,囊性,囊实性及实性均有,实性病变呈灰白色,囊液呈淡黄色,质地相对柔软,血供较为丰富,边界不清楚,部分伴有瘤内出血。

2 结果

2.1 手术结果 6 例均全部切除肿瘤,其中 4 例术后行伽玛刀治疗。术后病理结果:癌细胞小,呈圆形或卵圆形,分散状、网状或条状排列,细胞核均匀,胞浆少;免疫组化染色显示,甲状腺特异性转录因子-1(+),触突素(synaptophysin, SYN)(+),Ki-67)(+,>70%),肺癌相关抗原(+),嗜铬蛋白(+),CD56(+),神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)(+)。结合临床表现以及病理学检查,4 例诊断为转移性小细胞性神经内分泌瘤,2 例为原发性小细胞性神经内分泌瘤。6 例病人基本情况见表 1。

2.2 随访结果 5 例术后随访 1 周至 12 个月;1 例转移性病人术后行伽玛刀治疗,6 个月后死亡;1 例术后未行进一步放、化疗,3 个月后死亡;3 例术后行伽玛刀治疗随访 12 个月,生活基本自理。1 例失访。

3 讨论

神经内分泌瘤的起源细胞遍布于神经系统和内分泌系统,几乎可以出现在任何器官,其中最主要的是肺和胃肠道系统^[5]。颅内的病变主要是由外周转移而来,其中以肺部病变脑转移为主^[6]。本文 6 例

中,4 例由肺部转移而来。原发于颅内的神经内分泌肿瘤则十分少见。颅内原发性神经内分泌瘤的发病率约 0.74%,可能来源于蛛网膜和软脑膜^[7,8]。本文 6 例内分泌功能均未发现异常,属无功能性神经内分泌瘤。文献报道,肿瘤可呈现多种形态,实性或囊实性均可^[9]。

本病缺乏典型的影像学特征,CT 表现为等、低或稍高密度,部分可有高密度钙化。MRI T₁WI 可呈等、低混杂信号,T₂WI 可呈高、低混杂信号,强化可明显强化,肿瘤周围水肿明显,部分肿瘤内部可有坏死,与胶质瘤鉴别困难(图 1)。病理学诊断为其诊断的金标准,其中 NSE、嗜铬蛋白、SYN 是共同存在于神经内分泌细胞和副神经节瘤中的物质^[10],一般

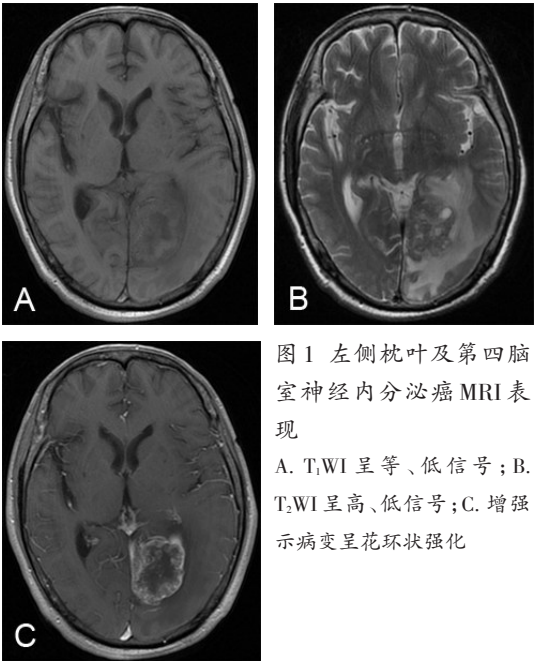


图 1 左侧枕叶及第四脑室神经内分泌瘤 MRI 表现
A. T₁WI 呈等、低信号; B. T₂WI 呈高、低信号; C. 增强示病变呈花环状强化

可作为诊断神经内分泌肿瘤的特异性标记物。肿瘤细胞可呈圆形、卵圆形或梭形,小梁状、片状排列,形态较一致,可见核分裂象及坏死。有研究表明其组织学表现与间变性脑膜瘤相类似,颅内神经内分泌癌可能伴随颅内脑膜瘤病理进展而发生,但具体的发生与转变的机制尚不明确^[11,12]。本文 6 例免疫组化显示 NSE、SYN 及 Ki-67 均为阳性,诊断为神经内分泌癌是准确的。

由于本病十分稀少,目前还没有针对性的治疗方案。手术切除是首选治疗方案,且应该在保留功能的情况下尽量全切肿瘤。由于本病的恶性程度高,术后易复发,在一些非功能区可以适当的扩大切除,若病变位于重要功能区则不应盲目的追求全切以及扩大切除,以避免引起严重的并发症。本文均为全切,4 例术后行伽玛刀治疗,2 例未行伽玛刀治疗,随访结果显示术后行伽玛刀治疗对病人应该是获益的,至于其何种剂量最佳,需进一步研究。至于化疗,顺铂、依托泊苷、YH-16 以及替莫唑胺等均可使用,从文献中可以看出也是能够获益的,但具体的化疗方案目前还不统一,需进一步研究^[13]。有文献报道对诊断明确的肺部神经内分泌癌可在放、化疗期间可同期行预防性颅内照射以防止颅内扩散^[14]。

目前,出现了一些新的治疗方式,如表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂和血管生成抑制剂研究显示可用于源自肺神经内分泌癌的脑转移,能够改善病人的预后^[15,16]。

综上所述,此病的治疗方案要结合病理分级、病人症状、病变的部位等综合决定,多数病人以及手术切除为主,辅以放、化疗。

【参考文献】

[1] Faggianno A, Mansueto G, Ferolla P, *et al.* Diagnosis and prognostic implication of the world health organization classification of neuroendocrine tumors [J]. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31(3): 216-223.

[2] Matula C, Roessler K, Burian M, *et al.* Primary Neuroendocrine (Merkel Cell) carcinoma of the anterior skull base [J]. *Skull Base Surg*, 1997, 7(3): 151-158.

[3] Hood B, Bray E, Bregy A, *et al.* Primary carcinoid tumor of the cavernous sinus [J]. *World Neurosurg*, 2014, 81(1): 209-213.

[4] Nakaguchi H, Matsuno A, Miyawaki S, *et al.* Small cell carcinoma originating from the cavernous sinus [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152(3): 493-500.

[5] Khagi S, Saif MV. Neuroendocrine tumors, treatment updates [J]. *J Pancreas*, 2013, 14(4): 367-371.

[6] Ragab Shalaby AM, Kazuei H, Koichi H, *et al.* Assessment of intracranial metastases from neuroendocrine tumors/carcinoma [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2016, 7(3): 435-439.

[7] Nakaguchi H, Matsuno A, Miyawaki S, *et al.* Small cell carcinoma originating from the cavernous sinus [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152(3): 493-500.

[8] Porter DG, Chakrabarty A, McEvoy A, *et al.* Intracranial carcinoid without evidence of extracranial disease [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2000, 26(3): 298-300.

[9] 李旭,高芳友,蒋伟峰. 小脑半球囊实性神经内分泌癌 1 例报告并文献复习 [J]. *贵州医药*, 2013, 37(12): 1130-1132.

[10] Boedeker CC, Neumann HP, Ridder GJ, *et al.* Paragangliomas in patients with mutations of the SDHD gene [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 132(3): 467-470.

[11] Cao J, Xu W, Du Z, *et al.* Pathologic progression, possible origin, and management of multiple primary intracranial neuroendocrine carcinomas [J]. *World Neurosurg*, 2017, 106: 13-17.

[12] Lach B, Joshi SS, Murty N, *et al.* Transformation of Merkel cell carcinoma to ganglioneuroblastoma in intracranial metastasis [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(9): 1978-1981.

[13] Sopranzi A, Santucci N, Bolognini A, *et al.* Neuroendocrine carcinoma of the colon with metastasis to the brain: a case report and review of the literature [J]. *Chir Ital*, 2005, 2(1): 115-120.

[14] Franco PI, Numico G, Migliaccio F, *et al.* Head and neck region consolidation radiotherapy and prophylactic cranial irradiation with hippocampal avoidance delivered with helical tomotherapy after induction chemotherapy for non-sinonasal neuroendocrine carcinoma of the upper airways [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 15: 7-21.

[15] Akimoto J, Fukuhara H, Suda T, *et al.* Clinicopathological analysis in patients with neuroendocrine tumors that metastasized to the brain [J]. *BMC Cancer*, 2016, 22: 16-36.

[16] D'Antonio C, Passaro A, Gori B, *et al.* Bone and brain metastasis in lung cancer: Recent advances in therapeutic strategies [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6: 101-104.

(2018-10-18 收稿, 2018-12-11 修回)