

. 论 著 .

颅内神经内分泌癌的诊治分析(附 15 例报道)

陆 冬 王子德 王 强 谢满意

【摘要】目的 探讨颅内神经内分泌癌的临床特征、治疗方法及预后。**方法** 回顾性分析 2013 年 9 月至 2018 年 9 月手术治疗的 15 例颅内神经内分泌癌的临床资料。**结果** 15 例中,单发病灶 3 例。多发病灶 12 例。3 例单发病灶术中显微镜下全切除,其余 12 例仅切除引起明显颅内压增高、短期威胁病人生命的病灶;术后病理显示小细胞神经内分泌癌 9 例,大细胞神经内分泌癌 6 例。术后仅行放疗 8 例,同时行放化疗 4 例,拒绝放化疗 1 例。术后随访 1~12 个月,死亡 14 例,平均生存时间为 8 个月;1 例随访 12 个月生活基本自理。**结论** 颅内神经内分泌癌是一类罕见的恶性脑肿瘤,预后差,临床症状和影像学表现缺乏特异性,诊断依靠术后病理学检查,治疗仍然以手术切除为主,辅以放、化疗的综合治疗。

【关键词】 颅内神经内分泌癌;临床特征;诊断;治疗;预后

【文章编号】 1009-153X(2022)04-0252-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1[†]

Diagnosis and treatment of patients with intracranial neuroendocrine carcinoma (report of 15 cases)

LU Dong, WANG Zi-de, WANG Qiang, XIE Man-yi. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features, treatment and prognosis of patients with intracranial neuroendocrine carcinoma. **Methods** The clinical data of 15 patients with intracranial neuroendocrine carcinoma who underwent microsurgery from September 2013 to September 2018 were retrospectively analyzed. **Results** Of these 15 patients, 3 patients had only one lesion and 12 patients had multiple lesions. The lesions were totally resected under the microscope in 3 patients with one lesion, and only the lesions that causing obvious intracranial pressure increase of the other 12 patients with multiple lesions were totally resected. Postoperative pathological examination showed small cell neuroendocrine carcinoma in 9 patients and large cell neuroendocrine carcinoma in 6 patients. Eight patients received radiotherapy after the operation, 4 received concurrent radiotherapy and chemotherapy, and 1 refused radiotherapy and chemotherapy. The follow-up (range, 1~12 months) showed that 14 patients died with an average survival time of 8 months, and 1 patient survived for 12 months and he basically took care of himself. **Conclusions** Intracranial neuroendocrine carcinoma, lacking specificity in clinical symptoms and imaging manifestations, is a rare malignant brain tumor with poor prognosis. The definite diagnosis of intracranial neuroendocrine carcinoma depends on the postoperative pathological examination. The treatment is still based on surgical resection, supplemented by a combination of radiotherapy and chemotherapy.

【Key words】 Intracranial neuroendocrine carcinoma; Clinical features; Diagnosis; Treatment; Prognosis

神经内分泌肿瘤是一类少见的起源于神经内分泌细胞的异质性肿瘤,当肿瘤细胞分化程度较低时又被称为神经内分泌癌。颅内神经内分泌癌临床少见,约占颅内转移肿瘤的 1.4%^[1,2],常来源于颅外其他系统,最常见于呼吸系统和消化系统。颅内神经内分泌癌术前易误诊,缺乏规范化的治疗方案,预后仍然很差^[3,4]。2013 年 9 月至 2018 年 9 月手术治疗神经内分泌肿瘤 156 例,其中颅内神经内分泌癌 15 例。本文分析其临床表现、影像学表现、综合治疗效果及预后等,以期提高该疾病的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 15 例中,男 9 例,女 6 例;年龄 40~75 岁,中位年龄 63 岁。9 例原发病灶位于肺部,4 例位于胃肠道,1 例位于子宫颈,1 例未发现颅外病灶。

1.2 临床表现 15 例均有头痛、恶心、呕吐等颅内压增高表现,7 例运动及感觉障碍,4 例癫痫发作,2 例言语不清,3 例视野缺损。术前 KPS 评分≥70 分 10 例,<70 分 5 例。

1.3 影像学表现 术前均完善头颅 CT 及 MRI 检查。9 例颅内多发病变(3 处及以上),位于额叶、颞枕叶及小脑;3 例为颅内 2 处转移病灶,位于枕叶和小脑;3 例为颅内单发病灶,分别位于额叶、枕叶、小脑。头颅 CT 可呈低密度或稍高密度,囊性部分表现为低密

度。MRI 显示病变形态多不规则, T_1 像囊性部分呈高信号, 实性部分呈等、高混杂不均质信号; T_2 像囊性部分呈高信号, 实性部分呈略低信号; 瘤周可见水肿带; 增强后呈结节状不规则强化, 边缘强化明显。

1.4 手术治疗 15 例颅内占位效应明显, 未行活检术, 均直接行开颅手术治疗。依据颅内肿瘤的部位选择相应的手术入路。对于颅内多发病灶, 术前充分沟通, 手术仅切除引起恶性颅内压增高、占位效应明显、短期威胁病人生命的病灶。术中见病灶呈多样性, 无明显边界, 可呈囊性、囊实性及实性, 实性病变呈灰白色, 囊液呈淡黄色, 质地相对柔软, 血供较丰富, 部分肿瘤内可见出血。

1.5 术后放化疗 排除放化疗禁忌后, 给予调强放疗: 全脑放疗剂量 30 Gy/10 次, 术区及颅内残留病灶根据病灶大小局部加量至 45~60 Gy。放疗结束后继续给予 4~6 周期依托泊苷 (100 mg/m^2 , 第一天至第三天)+顺铂 (75 mg/m^2 , 第一天) 方案化疗, 每周期 21 d。

2 结果

2.1 手术结果 3 例单发病灶均达到术中显微镜下全

切除(图 1、2), 其中 1 例拒绝进一步放化疗, 另 2 例术后均行放疗。颅内多发病灶 12 例中, 术后仅行放疗 8 例, 同时行放化疗 4 例。术后病理检查诊断为小细胞神经内分泌癌 9 例, 大细胞神经内分泌癌 6 例。

2.2 随访结果 15 例术后随访 1~12 个月。14 例死亡, 平均生存时间 8 个月; 1 例随访 12 个月生活基本自理。

3 讨论

神经内分泌癌起源于具有内分泌功能的神经组织, 几乎可以出现在任何器官, 以肺部和消化系统最为常见^[5,6]。颅内神经内分泌癌是中枢神经系统罕见的高度恶性肿瘤, 可分为原发性和转移性两类。颅内原发性神经内分泌癌十分罕见^[7,8], 临床常见的颅内神经内分泌癌主要是转移性, 多数为肺部病变脑转移。颅内神经内分泌癌恶性程度高, 术前误诊率高, 预后差^[9]。本文 15 例术前诊断均不明确, 2 例幕上脑内单发肿瘤术前考虑胶质瘤, 其中 1 例第四脑室肿瘤考虑髓母细胞瘤; 9 例原发病灶位于肺部, 4 例位于胃肠道, 1 例位于子宫颈, 1 例未发现颅外病

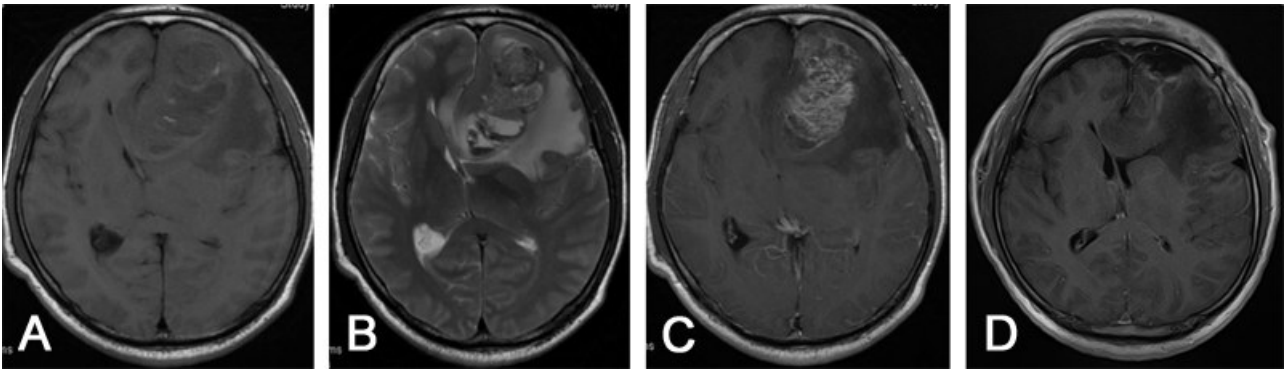


图 1 左侧额叶大细胞神经内分泌癌手术前后 MRI 表现
a~c. 术前 MRI, T_1 WI 呈等、高信号, T_2 WI 呈现高低混杂信号, 增强后呈结节状不规则强化; d. 术后 MRI 增强显示病灶全切除

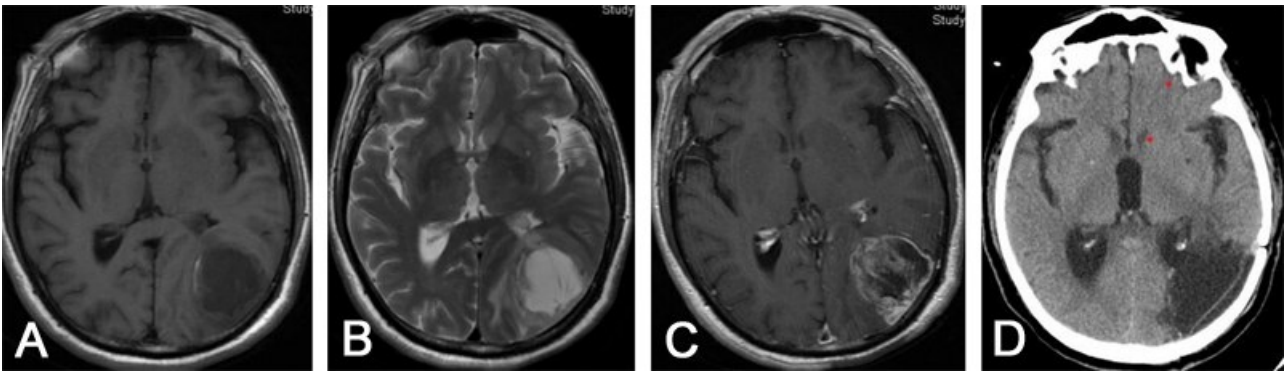


图 2 左侧枕叶小细胞神经内分泌癌术前 MRI 表现、术后头颅 CT 复查
a~c. 术前 MRI, T_1 WI 呈等、低信号, T_2 WI 呈现高低混杂信号, 增强后呈结节状不规则强化, 边缘强化明显; d. 术后复查头颅 CT 示病灶全切除

灶。

3.1 临床及影像学特征 颅内神经内分泌瘤的临床表现无特征性,通常起病隐匿,病程较短,多数表现为头痛、恶心、呕吐等颅内压增高症状。病灶位于功能区时,可能出现肢体活动障碍、语言障碍、视力障碍等。本文 15 例内分泌功能检查均未见异常,术前诊断困难,影像学诊断误诊率较高^[10]。头颅 CT 显示为等、低或稍高密度,增强多为明显而较均匀或环形强化,瘤内可见囊变,为瘤内出血和坏死。本文 9 例头颅 CT 表现为等密度影,4 例表现为低密度影,2 例为高密度影(术中证实瘤内有出血)。MRI 检查 T₁WI 可为等、低混杂信号,T₂WI 可呈高、低混杂信号,增强后明显强化,瘤周水肿明显,部分肿瘤内部有出血坏死,部分病例可见脑内多发病灶,如病变单发则与胶质瘤鉴别难度大^[10]。免疫组织化学检查显示,神经内分泌瘤至少表达一种神经内分泌标志物(Syn、CgA、CD56 等),其中 NSE 敏感性较强但特异性略差,CgA 和 Syn 敏感性、特异性强,常用作诊断指标^[11]。本文 15 例术后病理确诊为神经内分泌瘤。

3.2 颅内内分泌瘤的治疗和预后 颅内内分泌瘤临床罕见,目前还没有标准化的治疗方案^[10,12]。颅内原发性且无明显占位效应的神经内分泌瘤,可行立体定向穿刺活检术,明确病理性质,为进一步放化疗提供基础。颅内单发病灶且占位效应明显或者多发病灶有局部占位效应明显,不管是原发性和转移性神经内分泌瘤,在保留功能的情况下,应尽量全切除肿瘤;对于非功能区的单发病灶,可以适当地扩大切除,术后辅助以放、化疗。本文 15 例中,术后 10 例仅行放疗,4 例同时行放化疗,1 例拒绝放化疗;随访结果显示术后放化疗对病人是有获益的。本文病例均未接受伽玛刀治疗。有文献报道颅内神经内分泌瘤术后行伽玛刀治疗可使病人获益^[4]。另外,颅内神经内分泌瘤的化疗药物主要使用依托泊苷、顺铂以及替莫唑胺,但具体的化疗方案目前还不统一^[13]。恶性肿瘤的靶向治疗研究进展很快,但颅内神经内分泌瘤发病率低,大样本临床及基础研究难以开展,靶向治疗相关研究相对缺乏。但有文献报道 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和血管生成抑制剂可用于神经内分泌肺癌的颅内转移,能够部分改善病人的预后^[4,5]。

综上所述,颅内神经内分泌瘤临床罕见,的治疗方案要结合病变的部位、病人临床表现及术后病理结果等因素综合决定,多数病人仍以手术切除为主,术后辅以放、化疗,规范的治疗方案仍有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Reed CT, Duma N, Halldanarson T, *et al.* Primary neuroendocrine carcinoma of the brain [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12: 1-4.

[2] Hlatky R, Suki D, Sawaya R. Carcinoid metastasis to the brain [J]. *Cancer*, 2004, 101(11): 2605-2613.

[3] Liu H, Wang H, Qi X, *et al.* Primary intracranial neuroendocrine tumor: two case reports [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14: 138.

[4] 熊平,唐晓平,张涛. 颅内神经内分泌瘤 6 例报道及文献复习[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2019, 24(3): 135-137.

[5] 袁璇,谢志海,章华,等. 鼻及颅底神经内分泌瘤的临床特征及内镜手术切除疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(8): 740-745.

[6] Baxi AJ, Chintapalli K, Katkar A, *et al.* Multimodality imaging findings in carcinoid tumors: a head-to-toe spectrum [J]. *Radiographics*, 2017, 37(2): 516-536.

[7] Hallet J, Law CH, Cukier M, *et al.* Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes [J]. *Cancer*, 2015, 121(4): 589-597.

[8] 彭林,程江鹏,黄理金,等. 颅内神经内分泌瘤 1 例报告 [J]. *第一军医大学学报*, 2005, 25(5): 597-598.

[9] Hakar M, Chandler JP, Bigio EH, *et al.* Neuroendocrine carcinoma of the pineal parenchyma: the first reported case [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 35: 68-70.

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

[11] Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, *et al.* The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems [J]. *Pancreas*, 2010, 39(6): 707-712.

[12] Mallory GW, Fang S, Giannini C, *et al.* Brain carcinoid metastases: outcomes and prognostic factors [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(4): 889-895.

[13] Hidaka T, Okuzumi S, Matsushashi A, *et al.* Large cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum successfully treated with systemic chemotherapy after palliative radiotherapy [J]. *Intern Med*, 2019, 58(4): 563-568.

(2021-08-25 收稿, 2022-03-17 修回)