



· 个案报道 ·

肺不典型类癌并脑转移长期存活1例报道并文献复习

李荔霞, 张为民

南部战区总医院肿瘤科, 广东 广州 510010

[关键词] 肺不典型类癌; 脑转移; 诊断; 治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.12.011

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)12-0985-04

One long-term surviving case of lung atypical carcinoids with brain metastasis and literature review LI Lixia, ZHANG Weimin (Department of Oncology, Southern Theater Command General Hospital of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China)

Correspondence to: ZHANG Weimin E-mail: wmzhang79@126.com

[Key words] Atypical lung carcinoids; Brain metastasis; Diagnosis; Therapy

1 临床资料

患者男性, 54岁, 因背部不适1年于2009年12月2日入南部战区总医院进行检查。2009年2月在广州医学院第一附属医院行胸部CT检查考虑右上肺增殖性肺结核, 抗结核治疗半年后CT复查显示右肺上叶后段病灶较前略缩小。2009年12月1日行PET/CT检查显示右肺上叶高代谢结节, 代谢增高, 考虑为周围型肺癌, 并右侧肺门和纵隔多发淋巴结转移(图1A和1B)。2009年12月4日在全麻下行右上肺叶切除+纵隔淋巴结清扫术。术后病理学诊断结果显示为(右上肺叶)肺不典型类癌(atypical carcinoid, AC), 大小3.5 cm×3.0 cm×2.5 cm, 伴片状坏死。送检标本支气管断端见癌。其余肺组织呈慢性炎性反应, 肺泡腔内见吞噬含铁血黄素的组织细胞。距此肿物约3.0 cm处可见一质硬结节, 结节直径1.3 cm, 镜下显示为AC(图2); 另送“气管残端”未见肿瘤; 淋巴结见转移癌(9/41); 免疫组织化学检测结果显示: 肿瘤细胞表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)(-), 血管内皮生长因

子(vascular endothelial growth factor, VEGF)(+), CK7(-), CK5/6(-), P53(-), Ki-67约90%(+), 突触素(synaptophysin, Syn)(+), NSE(+), CgA(-), 甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor 1, TTF1)(+)。病理分期pT₂N₂M₀, IIIA期。术后给予多西他赛+铂类药物化疗4个周期。2010年9月患者突然昏倒, 急送入广东省人民医院行头颅CT检查提示左额叶实性占位, 行开颅左额叶占位切除术, 术后病理学检查: 肺源性左额叶转移瘤。2010年11月患者出现言语不畅, 复查头颅MRI检查显示: 左额叶转移瘤术后复发(图1C), 于2010年11月11日在南部战区总医院行左额叶转移瘤伽玛刀治疗, 周边剂量12 Gy, 中心剂量30 Gy。后定期复查胸部CT及头颅MRI未见肿瘤复发, 无病生存至今。

2 讨论

肺AC罕见, 属于肺神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)。神经内分泌肿瘤可来源于多种器官, 例如胃肠道、肺、胸腺和卵巢。其中肺为第二高发, 肺NET

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81472172)。

通信作者: 张为民 E-mail: wmzhang79@126.com

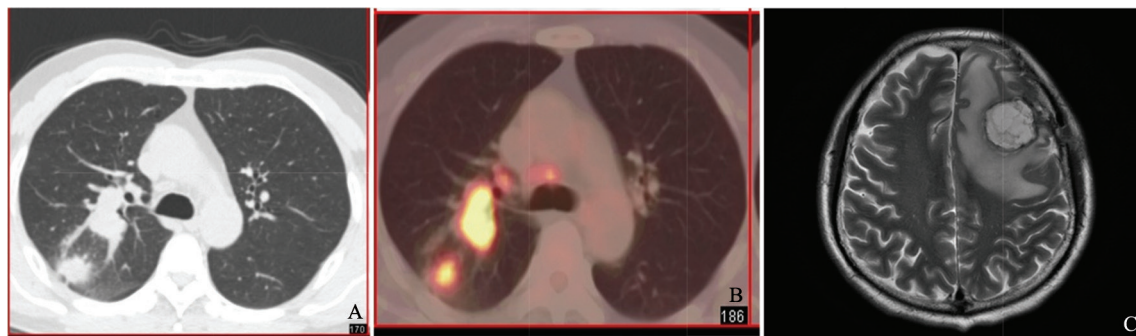


图1 AC患者的影像学表现

Fig. 1 Scanning imaging of the lung atypical carcinoid (AC)

A: The axial computed tomography (CT) scan showed right upper lung nodule. On the edge of the nodule burr was visible. B: PET/CT showed hyper-metabolism of right upper lung nodule, and the metastasis to hilar and mediastinal lymph nodes. C: MRI showed left frontal lobe occupying lesion which was surrounded by massive edema. The lesion was diagnosed as a metastatic tumor

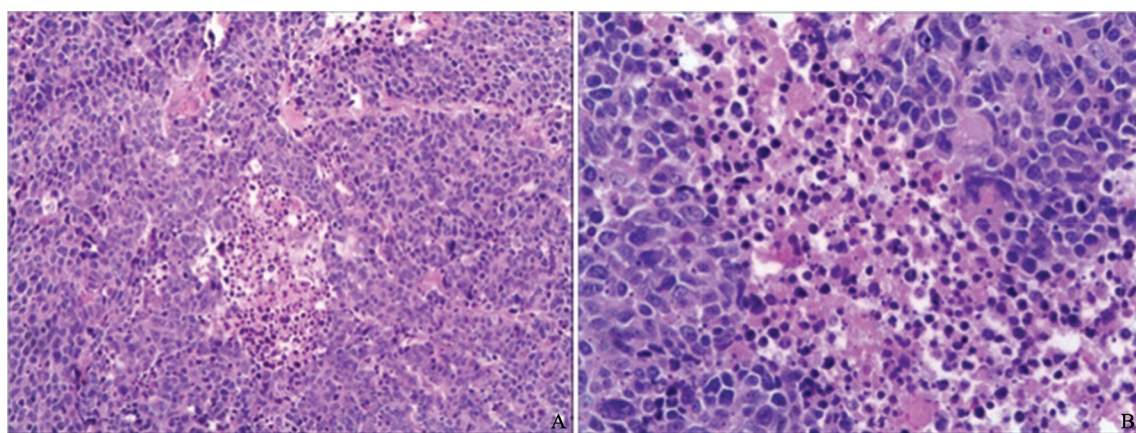


图2 AC的病理H-E染色图像

Fig. 2 H-E staining of the lung AC

A: H-E staining ($\times 100$); B: H-E staining ($\times 200$). The chromatin was rough and deep. The tumor cells were arranged in a nesting pattern and the nests were separated by lamellar necrosis. Mitoses occurred in the majority of the cells.

占有肺癌的1%~2%^[1]。2015版世界卫生组织肺肿瘤分类将肺NET分为4类: 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)、大细胞神经内分泌癌 (large cell neuroendocrine cancer, LCNEC)、典型类癌 (typical carcinoid, TC) 和 AC。后两种称为肺类癌 (lung carcinoid, LC)。在肺NET中, SCLC和LCNEC属高级别, TC和AC为低-中级别。其中AC占肺类癌的10%左右, 具有浸润性生长以及淋巴道与血行转移的特点。

AC早期症状不明显, 与其他肺癌相比缺乏特征性。临床症状随着肿瘤生长部位、支气管有无阻塞而异, 多表现为咳嗽、咳痰、咯血等。功能性的肺NET可分泌多种血管活性物质, 从而出现类癌综合征症状。10%~30%的晚期类癌是功能性的。出现该症状的AC少见^[2]。有报道肺AC可导致异位分泌促肾上腺皮质激素^[3]。CT及MRI等影像学检查可确定原发灶及转移灶的大小及部位。约80%的肺NET表达生长抑素受

体 (somatostatin receptor, SSTR), 受体闪烁扫描术 (奥曲肽显像) 可用于定位肺类癌及其转移灶。北美神经内分泌肿瘤协会 (North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS) 指南推荐将SSTR闪烁扫描术用于检测SSTR的表达, 以此作为肽受体介导的放射性核素靶向治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 的指征, 或以此作为随访的影像学检查手段^[2]。AC镜下癌细胞较小, 梭形细胞较常见, 细胞核形态不规则, 染色质粗而深染, 癌细胞多密集呈巢状或片状, 癌巢中心常见灶状或片状坏死, 核分裂象多见^[4]。推荐用于诊断肺类癌的免疫组织化学标志物有Syn、嗜铬粒素、CD56、TTF1、Ki-67等。其中Syn和CgA是类癌较好的标志物^[5]。另在AC中还检测到*BRAF*基因突变。近年来对LC染色体的研究发现, 约一半的肿瘤存在染色体重塑基因失活, 但缺乏肺腺癌常见的驱动基因突变^[6]。

AC属于NET的灰色地带。当病灶局限时, 可采用支

气管镜下切除或外科手术切除。当肿瘤侵犯肺段支气管或当肿瘤位于左右肺叶的上段时,经支气管镜下切除不够,需要手术治疗。AC的处理可采用肺叶切除、肺切除及系统性淋巴结切除术^[7]。目前有关局限期LC术后辅助治疗尚无指南依据。对于晚期AC,无论是功能性还是非功能性,治疗都可以延长生存。因为肺NET相对少见,最佳治疗模式还未达成共识。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐对有合适体能状态评分的患者进行手术,包括切除复发的局限性病灶、孤立的远处转移灶或退缩的先前不可切除的肿瘤^[8]。无法手术患者给予系统性治疗^[7]。系统性治疗手段有生长抑素类似物、细胞毒药物、PRRT和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂等,以上治疗的先后顺序尚无定论。SSTR通常在低级别肺NET中过表达。生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)与SSTR相结合,从而控制症状。临床上针对晚期低级别NET的SSA有奥曲肽和兰瑞肽两种。有类癌综合征的患者从SSA中获益最大。虽然SSA在临床上已被用于缓解症状,但是它们用于LC中的证据水平还比较低。在肿瘤生长缓慢、肿瘤负荷不大和无症状以及SSTR高表达的肺NET中,奥曲肽或兰瑞肽可作为一线用药^[9-10]。多种细胞毒药物联合对肺NET表现出不同程度的活性,但尚未有标准的化疗方案。NCCN指南推荐,进展及转移的NET在没有其他治疗手段时可以选择细胞毒药物来治疗^[8]。可选择的化疗方案有替莫唑胺、顺铂+依托泊苷或卡铂+依托泊苷。对进展迅速、SSTR阴性、Ki-67标记指数较高的LC,欧洲神经内分泌肿瘤协会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)推荐替莫唑胺为基础的化疗^[9]。应用放射性核素标记的SSA奥曲肽作为NET的靶向治疗也被用于临床。但目前尚无PRRT在肺NET中的前瞻性研究,是否获益缺乏Ⅲ期临床研究数据^[11]。由于肺NET的mTOR信号通路是过度激活的,故依维莫司(mTOR抑制剂)成为治疗肺NET的一种潜在有效药物。RADIANT-2 Ⅲ期和RADIANT-4 Ⅲ期临床试验结果为依维莫司治疗晚期NET提供了充足的证据^[12-13],由此ENETS推荐依维莫司用于晚期转移性肺NET的一线治疗,这也是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)近年来批准的肺NET治疗药

物^[14]。其他的治疗如抗血管生成药物贝伐珠单抗,已被用于治疗多种肿瘤如NET。但抗血管生成治疗在肺NET中证据有限,尚未被批准用于LC。

LC生长相对缓慢,AC通常较TC更具侵袭性,预后更差。TC术后5年生存率通常超过85%,而有淋巴结转移的AC的5年生存率低于60%,但切除淋巴结并术后放疗者,5年生存率可达73%^[15]。

本例患者初诊时仅表现背部不适,临床症状不明显,为非功能性。术前经PET/CT检查发现肺内高代谢病灶,经手术确诊为AC,符合肺类癌病理学表现:伴片状坏死,核分裂相大于2个/2 mm², Syn(+), CgA(-), Ki-67约90%(+)。其Ki-67标记指数较高,可能提示预后差。患者接受根治性手术后未行放疗,仅给予辅助化疗。出现脑转移后,未合并类癌综合征症状,亦未行SSTR检测及基因检测,仅给予转移灶外科切除,后因颅内复发行局部放疗,未再接受其他系统性治疗,无病生存至今长达8年余,实属罕见。可见对转移性AC,治疗要遵循个体化原则。

总之,肺AC是一类特殊的肿瘤,需要多学科合作来制定合适的治疗方案,遵循个体化治疗原则。虽然它的治疗手段多源于胃肠胰NET的临床研究,但肺NET相关临床试验正逐步深入。有待新的循证医学证据来完善肺AC的规范化治疗。

[参 考 文 献]

- [1] MELOSKY B. Advanced typical and atypical carcinoid tumours of the lung: management recommendations [J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(Suppl 1): 86-93.
- [2] WOLIN E M. Challenges in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine tumors of the lung (typical and atypical carcinoid): current status and future considerations [J]. *Oncologist*, 2015, 20(10): 1123-1131.
- [3] HOORNAERT E, JACQMIN L, MONTFORT L, et al. Case report: ectopic ACTH secretion due to a metastatic atypical lung carcinoid tumor. From diagnosis to treatment [J]. *Ann Endocrinol*, 2019, 80(2): 137-139.
- [4] MOTIWALA H, BANSAL I, GOYAL P, et al. Do we really care about incidental lung nodules? Review of atypical lung carcinoid and a proposal for systematic patient follow up [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(3): 387-392.
- [5] 肺NETs病理诊断共识专家组. 肺NETs病理诊断共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(1): 9-13.
- [6] OLOFSON A M, TAFE L J. A case of a primary lung cancer comprised of adenocarcinoma and atypical carcinoid tumor with both components harboring *BRAF p.V600E* mutation [J]. *Exp*

- Mol Pathol, 2018, 104(1): 26–28.
- [7] PUSCEDDU S, LO RUSSO G, MACERELLI M, et al. Diagnosis and management of typical and atypical lung carcinoids [J] . Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 100: 167–176.
- [8] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors. Ver. 1.2019. Fort Washington, PA: nccn; 2017 [EB/OL] . https://www.nccn.org/professionals/Physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (free registration required); cited 05 March 2019.
- [9] GARCIA-CARBONERO R, RINKE A, VALLE J W, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms. systemic therapy 2: chemotherapy [J] . Neuroendocrinology, 2017, 105(3): 281–294.
- [10] FAZIO N, UNGARO A, SPADA F, et al. The role of multimodal treatment in patients with advanced lung neuroendocrine tumors [J] . J Thorac Dis, 2017, 9(Suppl 15): 1501–1510.
- [11] STROSBURG J, EL-HADDAD G, WOLIN E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J] . N Engl J Med, 2017, 376(2): 125–135.
- [12] FAZIO FAZIO N, GRANBERG D, GROSSMAN A, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study [J] . Chest, 2013, 143(4): 955–962.
- [13] YAO J C, FAZIO N, SINGH S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J] . Lancet, 2016, 387(10022): 968–977.
- [14] HILAL T. Current understanding and approach to well differentiated lung neuroendocrine tumors: an update on classification and management [J] . Ther Adv Med Oncol, 2017, 9(3): 189–199.
- [15] GELHORN H L, KULKE M H, O'DORISIO T, et al. Patient-reported symptom experiences in patients with carcinoid syndrome after participation in a study of telotristat etiprate: a qualitative interview approach [J] . Clin Ther, 2016, 38(4): 759–768.

(收稿日期: 2019-07-15 修回日期: 2019-09-05)

活动简报

由《中国癌症杂志》杂志社主办“汇聚力量·经典之选——第四届抗肿瘤药安全管理病例分享赛”总决赛于2019年9月19日在厦门圆满落下帷幕。大赛由中国医学科学院肿瘤医院石远凯教授担任大会主席, 中国科学技术大学附属第一医院潘跃银教授、郑州大学第一附属医院张明智教授、中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)王晓稼教授等国内著名专家担任大会执行主席及点评嘉宾。大赛由《中国癌症杂志》杂志社主任倪明教授致辞。大赛同时也邀请了来自美国MD安德森癌症专家上野教授进行《乳腺癌化疗导致的中性粒细胞减少症管理》的专题演讲。经过全国区域赛脱颖而出的选手们, 通过理论与实践相结合的病例, 展示了个人扎实的专业水平和演讲风采, 更为大家带来了肿瘤治疗相关不良反应管理的诊治策略与深度思考。经过评委的专业点评, 本次总决赛获奖名单如下:

冠 军:

郑州大学第一附属医院

王新华

亚 军:

北京大学肿瘤医院

吴 梦

浙江省肿瘤医院

王文娟

季 军:

南方医科大学第三附属医院

吴 星

贵州省人民医院

方春菊

电子科技大学医学院附属肿瘤医院

吕家华

新疆医科大学附属肿瘤医院

艾小叶

《中国癌症杂志》杂志社