

食管神经内分泌癌并全身转移病例 1 例并文献复习

徐伶俐 李欢 龙辉 (通讯作者)

(武汉科技大学附属天佑医院消化内科 430064)

0.引言

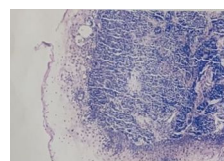
神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 发病率极低, 食管源性 NEC 更为少见。现就 1 例就诊于武汉科技大学附属天佑医院消化内科的食管 NEC 并全身多处转移的临床病例报道如下。

1.病例报告

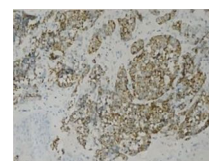
男, 64 岁, 2021-09 因吞咽梗阻感 1 月就诊于武汉科技大学附属天佑医院消化内科。患者 1 月前无明显诱因出现吞咽梗阻感, 以进食固体粗糙食物为甚, 伴有胸骨后疼痛, 于当地医院抗炎治疗 5 天后好转。半月前再次出现上述症状, 伴有食欲下降, 伴有头痛, 再次于当地中心医院就诊, 胸部+上腹部 CT 提示食管上段管壁增厚、上纵隔占位性病变、双侧肋软骨改变、肝脏多发占位性病变, 为求进一步治疗来我院就诊。起病来体重无明显变化。吸烟史 30 年, 20 支/日; 饮酒史 30 年, 白酒 3 两/日。查体: T 36.0℃, P 68 次/分, R 18 次/分, Bp 145/95mmHg。神情, 浅表淋巴结未触及肿大, 上腹部饱满, 上腹部压痛, 无反跳痛, 肝剑突下及右肋下 5 横指可触及, 脾肋下未及, Murphy 征阴性, 肝区无叩痛。肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 54.8U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 61.4U/L, r-谷氨酰转氨酶 71.5U/L, 白蛋白 33.5g/L。肿瘤标志物: 癌胚抗原 49.5ng/mL, 神经元特异性烯醇化酶 >370ng/mL, 细胞角蛋白片段 19 10.23ng/mL, 鳞状细胞癌相关抗原、甲胎蛋白阴性。胃镜(图一): 食管上段新生物并溃疡 (食管癌可能性大)。食管活组织病理检查 (图二、图三): 符合神经内分泌肿瘤, 结合形态学及 Ki67 LI85%, 倾向于神经内分泌癌可能, 因活检标本, 无法全面评估分级。免疫组化: PCK (+), LCA (-), Syn (+), Cg-A (-), CD56 (部分+), CK7 (部分+), Ki-67 LI85%。胸部增强 CT: 1.两肺及胸膜下多发小占位, 转移瘤可能, 2.食管中上段肿瘤考虑, 3.右上纵隔结节灶, 淋巴结转移考虑, 4.胸椎部分椎体及附件多发骨转移瘤可能。腹部增强 CT: 1.肝脏多发占位, 考虑转移瘤, 伴门脉左分支支侵犯可能, 2.肝门及腹膜后淋巴结肿大, 考虑转移。颈部 MRI 增强: C1-6 椎体、部分肋骨及锁骨强化灶, 多考虑转移瘤; 颞下、双侧颌下、双侧颈动脉间隙多发淋巴结, 转移待排。头颅 MRI 增强: 部分颅骨信号欠均匀、颅底骨质异常信号及强化灶, 转移瘤不排除。该例患者予以 EP 方案化疗 (180mgD1-3, DDP40mg D1-3/Q21D), 期间患者头颈部、胸部、右上腹及右腰部胀痛明显, 给予奥施康定 20mg Q8H 止疼治疗, 化疗胃肠道反应明显, 乏力、呕吐, 3-5 天缓解。化疗后给予预防性骨髓支持治疗 (津优力 6mg)。化疗后患者肝功能较前好转, 疼痛减轻, 大便通畅。随访 4 月, 患者定期化疗, 病情稳定。



图一 胃镜下距门齿 20cm 至 23cm 处可见一不规则溃疡病灶, 覆污秽苔, 边缘呈堤样, 触之易出血。



图二



图三

图二、图三 病理免疫组织化学: 倾向于神经内分泌癌

2.讨论

神经内分泌肿瘤被定义为具有神经内分泌功能的上皮肿瘤, 主要来自胃肠道、支气管及肺。分化差的神经内分泌肿瘤称作神经内分泌癌^[1]。根据 2010 年 WHO 的分类系统, 食管神经内分泌癌被归类为胃肠道胰腺神经内分泌肿瘤。胃肠道胰腺神经内分泌肿瘤根据 Ki-67 指数分为 3 个等级, Ki-67 指数大于 20% 被认为是 3 级或神经内分泌癌^[2]。主要包括小细胞、大细胞和混合性神经内分泌癌^[3]。

食管原发性 NEC 较罕见, 多发生于中老年人, 往往起源于食管中下段黏膜下层, 呈黏膜下隆起型新生物, 具有生长迅速、可向上或向下侵犯、呈双向生长、恶性程度高、转移早、预后差等临床特点^[4-5]。临床研究中指出食管原发性神经内分泌癌的恶性程度较高, 主要表现在早期出现淋巴结转移及血循环播散, 转移脏器以肝、肺及锁骨上淋巴结多见^[6-7]。

原发性食管神经内分泌癌的临床症状缺乏特异性, 患者主要表现为进行性吞咽困难、胸骨后疼痛和体质量减轻, 异位神经内分泌症状少见, 需依靠病理检查与其他类型食管肿瘤肿瘤或转移瘤相鉴别。

食管不同类型恶性肿瘤标记物的免疫组化阳性率各有差异。Ki-67、CgA 和 CK18 在低分化腺鳞癌和混合型神经内分泌癌中的表达阳性率为 100.00%; CD-56 在混合型神经内分泌癌中的阳性率为 100.00%; LCA 在小细胞癌检测中的阳性率为 100.00%; TTF-1 在小细胞癌检测中的阳性率为 53.66%; Syn 在小细胞癌检测中的阳性率为 95.12%, 在低分化腺鳞癌中检测中的阳性率为 100.00%; P63 和 CK5/6 在低分化鳞状细胞癌和低分化腺鳞癌的阳性率均为 100.00%。通过免疫组化检测结果帮助排除神经内分泌癌的转移情况, 并有效的与其他类型的食管原发性癌细胞进行区分。NEC 的特异性标志物包括: Syn、CgA、NSE。Syn、CgA、NSE 的联合血清学检测及免疫组织化学染色常作为诊断的必检项目, Ki-67 指数的免疫组织化学染色亦是不可或缺的诊断步骤^[8]。

对于术前检查没有远处转移的患者来说, 外科根治术手术切除

是治疗 NEC 的首选方式。手术后的食管胃交界 NEC 病人均需要化学治疗,目前尚无统一化疗方案。临床多采用联合用药方案,铂类+依托泊苷(EP 方案)是神经内分泌癌常用的化疗方案^[9]。Foley^[10]等研究发现对胃神经内分泌癌进行治疗时对不同类型有不同的治疗方案,但改善预后的关键是早期发现、早期治疗。

综上所述,食管 NEC 是一种低发病率、侵袭力强、易转移的恶性肿瘤,发现时多有全身多处转移,需依靠病理、免疫组化检查协助诊断及鉴别,疾病预后差,需早发现、早治疗以延长患者生存期。

参考文献:

- [1]GUNTE R K . Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. Endocr Relat Cancer, 2011, 18 Suppl 1: 1 – 16.
- [2]TIENSUU J E, HALFDAN S, STAFFAN W, et al. Nordic guide-lines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. Acta Oncol, 2014, 53 (10) : 1284 – 1297.
- [3]袁柏思,金鑫鑫,刘炯,等.食管神经内分泌癌:临床病例回顾性分析[J].胃肠病学.2014.19(3): 139–142.
- [4]赵龙,朱宪明,徐晓燕,等.原发性食管神经内分泌癌一例及文献复习 [J]. 中国医师杂志 ,2014,16(6):863–864.DOI:10.3760/cma. j. issn. 1008–1372.2014.06.055.

[5]NAGASAKI E, YUDA M, TANISHIMA Y, et al. Complete response of esophageal small cell carcinoma amrubicin treatment [J]. J Infect Chemother, 2013, 19 (4) : 770–775. DOI: 10. 1007 / s10156–012–0510–8.

[6] 张云虹,刘复生,栗艳松,等.食管原发性小细胞神经内分泌癌 5 例报道[J].诊断病理学杂志,2011,18(04):293–294.

[7]汪俊科,梁先春,皮儒先,等.原发性肝脏多发神经内分泌癌术前误诊为食管癌肝转移 1 例[J].重庆医学,2012,41(14):1454–1455,封 4.

[8]Guadagno E, De Caro Mdel B, Insabato L. An update on the pathology of neuroendocrine tumors. Front Biosci (Schol Ed) 2016; 8: 1–12 [PMID: 26709892 DOI: 10.2741/s442]

[9]Strosberg JR,Coppola D,Klimstra DS, et al.The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated(high-grade)extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. Pancreas,2010,39(6):799–800.

[10]Foley R N,Parfrey P S,Samak M J.Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease [J].J Am Soc Nephrol,2014, 9(12Suppl):S16–S23.