

胸腺神经内分泌肿瘤临床病理学亚型和诊治进展

李月敏¹, 李 杨², 陈玉萍¹

(1.总参谋部总医院(解放军第309医院), 北京 100091;

2.军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

摘要:胸腺神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors of the thymus, NETT)是一种临床上罕见的位于前上纵隔的胸腺恶性肿瘤。它是一种主要或完全由神经内分泌细胞构成的上皮性肿瘤,需与含有散在的和成团的神经内分泌细胞的胸腺癌相鉴别。该病临床表现复杂多变且具有高度侵袭性。文章重点对 NETT 临床病理学亚型和诊治进展作一综述。

关键词:胸腺肿瘤; 神经内分泌肿瘤; 类癌; 预后

中图分类号: R736 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)07-0587-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.07.B013

Progress in Clinicopathologic Subtypes of Neuroendocrine Tumor of the Thymus and Their Diagnosis and Treatment

LI Yue-min¹, LI yang², CHEN Yu-ping¹

(1.309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China; 2.Beijing Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Primary neuroendocrine tumor of the thymus (NETT) is a rare malignant tumor of the anterior mediastinum. NETT is an epithelial tumor predominantly or exclusively composed of neuroendocrine cells, which should differentiate with typical thymic carcinoma contained with scattered or clustered neuroendocrine tumors cells. NETTs are rare with only 250 cases have been described in the literature. Most are case report and small clinical series report. Clinical features of NETT are complex and the disease is highly aggressive. Progress in clinicopathologic subtypes of neuroendocrine tumor of the thymus and their diagnosis and treatment are reviewed.

Subject words: thymus neoplasms; neuroendocrine tumor; carcinoid carcinoma; prognosis

胸腺神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors of the thymus, NETT)是由 Rosai 和 Higa 在 1972 年首次提出,将 NETT 作为胸腺肿瘤的一个特殊的临床类型^[1]。根据 2004 年 WHO 分类中的定义,NETT 是一种主要或完全由神经内分泌细胞构成的上皮性肿瘤,之所以强调肿瘤组织主要或完全由神经内分泌细胞构成,主要体现了该诊断需与含有散在的和成团的神经内分泌细胞的胸腺癌相鉴别。胸腺神经

内分泌肿瘤的组织起源尚不明确,但有证据支持 NETT 和其他胸腺上皮肿瘤共同起源于胸腺上皮前体细胞。该病罕见,国内外文献基本都是个案报道或小样本回顾性研究,因此对于该病的诊断和治疗还存在很多不足。本文对 NETT 的临床特点、病理分类和特点、诊断、治疗和预后作一综述。

1 临床特点

NETT 罕见,总的发病率为 0.02/10⁶。占前上纵隔肿瘤的 2%~4%。主要发生于成人,男性为多,男女之比为 3:1。发病年龄 16~97 岁,中位年龄 54 岁^[2-4]。

约 30% 的患者无症状,通过体检偶然发现。大部分分化差的胸腺神经内分泌癌和部分分化好的神

基金项目:中国博士后科学基金特别资助项目(201003778);北京市首都临床特色应用研究项目(Z121107001012060)

通讯作者:李月敏,主任,副主任医师,博士;总参谋部总医院(解放军第309医院)肿瘤放疗科,北京市海淀区黑山扈路甲17号(100091);E-mail:liyue-min224@sina.com
陈玉萍,副主任医师,博士;总参谋部总医院(解放军第309医院)重症肌无力科,北京市海淀区黑山扈路甲17号(100091);E-mail: 138104158081@163.com

收稿日期: 2013-10-24; **修回日期:** 2013-11-04

经内分泌癌常常因为非特异的肿瘤局部压迫症状就诊,如胸痛、咳嗽、憋气和上腔静脉综合征等。有的患者伴有全身症状包括贫血、体重减轻和发热等。少数患者因发生颈部、锁骨上淋巴结转移或远处转移就诊而查出该病。

该病发生类癌综合征者非常少见(<1%),但常合并有内分泌异常^[5,6]。最多见的是 NETT 合并异位 ACTH 增多症(Cushing 综合征)。据统计 10%的异位 ACTH 增多症是由胸腺类癌所引起。20%~30%的成年人 and 大于 50%的儿童胸腺类癌由于肿瘤细胞分泌 ACTH 而发生 Cushing 综合征。男女比例相近,高峰年龄为 20~40 岁。合并 Cushing 综合征的患者肿瘤侵袭性更强,肿瘤较大,局部压迫症状更明显。就病理类型而言,胸腺小细胞癌极少引起 Cushing 综合征。其次是 NETT 合并 MEN-1,也即多发性神经内分泌肿瘤(multiple endocrine neoplasia, MEN)MEN-1 型,约占 NETT 的 10%~25%。NETT 合并 MEN-1 主要发生在男性吸烟患者,女性患者相对少见^[7]。其他较少的内分泌异常还有催乳素分泌增多症、肿瘤分泌 GHRH 导致的肢端肥大症、抗利尿激素或房性促钠排泄肽(atrial natriuretic peptide)分泌增多症等^[8]。NETT 患者由于肿瘤可以产生甲状旁腺素相关肽(parathyroid hormone related peptide, PTHrP)或合并 MEN-1 可以导致高血钙和/或低血磷^[9]。NETT 患者很少发生重症肌无力,仅有个别报告^[10]。

2 影像学表现

NETT 在 CT 和 MRI 上无特征性改变。NETT 主要发生在前上纵隔,但也偶见中纵隔或后纵隔,有时肿瘤巨大可占据上、中和下纵隔。CT 可表现软组织实性肿块影,密度不均,边界不清,形态欠规则,可有散在钙化灶。可伴有出血或坏死。增强扫描可见不均匀轻度强化。肿块可压迫周围组织如血管受压、移位、包绕等。纵隔、肺门和锁骨上可伴有多发淋巴结转移。在就诊时约 30%的患者发现远处转移,包括盆腔、肝脏、肺内及广泛骨转移等^[5,6]。NETT 尤其是典型胸腺类癌的肿瘤细胞常常表现为生长抑素受体阳性,奥曲肽可以特异性地结合肿瘤细胞上的奥曲肽 2 型受体(subtype 2 somatostatin receptors, SST2),故而全身奥曲肽扫描在该病治疗前诊断和治疗后随访

过程中都是很有意义的^[11,12]。Cardillo 等^[13]回顾了其所在医院 14 年间收治的 19 例胸腺神经内分泌肿瘤,认为 PET 扫描对疾病的诊断和分期有意义。因此,在临床上推荐患者行 CT、PET-CT 或全身奥曲肽扫描检查以协助诊断和随访。

3 病理亚型及其特征

过去常常将胸腺组织的神经内分泌肿瘤统称为胸腺类癌,但越来越多的研究表明 NETT 是生物学行为、病理特征、临床表现和预后差异明显的一组疾病^[2,5,12]。2004 年 WHO 胸腺肿瘤病理分类中,将神经内分泌肿瘤分为 4 型,即典型类癌(typical carcinoid, TC)、非典型类癌(atypical carcinoid, AC)、大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine cell carcinoma, LCNEC)和小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine cell carcinoma, SCNEC)。TC 和 AC 为高分化神经内分泌癌,LCNEC 和 SCNEC 为低分化神经内分泌癌。与肺部神经内分泌肿瘤主要为典型类癌为主不同的是,WHO 分类和国外文献中报告胸腺 NETT 绝大多数表现为不典型类癌^[2-4,14,15]。国内鼓楼医院王益华和吕翔总结国内 93 例胸腺神经内分泌肿瘤中有典型类癌 87 例,不典型类癌 4 例,小细胞癌和大细胞神经内分泌癌各 1 例。其结果与 WHO 分类中指出的胸腺神经内分泌肿瘤绝大多数为不典型类癌的结果相差较远。该作者认为国内对神经内分泌肿瘤的病例诊断标准认识不足,导致可能将大量低分化胸腺神经内分泌肿瘤统一归为胸腺类癌。因此,有必要进一步提高对胸腺病理诊断的认识^[16]。

3.1 典型类癌

典型类癌的病理特点是瘤细胞常呈带状、花边状、腺管状、实性巢状和菊形团样排列等“器官样”结构,其中以梁状及菊形团样结构最常见,50%以上的病例中都可以见到。细胞形态比较一致,呈多角形。细胞核较小,染色质较细,胞质呈颗粒状。缺乏坏死表现。瘤细胞核分裂相<2 个/2mm²或 10HPF^[15,17,18]。

3.2 不典型类癌

不典型类癌有典型的类癌的所有结构特征,细胞有多形性,有坏死,核分裂相 2~10 个/2mm²或 10HPF。在诊断时,即使在典型的类癌中出现小的点状坏死(粉刺样坏死)也应诊断为不典型类癌。与典型的类

癌相比,不典型类癌常出现细胞核的多形性,包括少见的间变型细胞、灶性的融合性生长方式(所谓的淋巴瘤样改变)或广泛的间质纤维组织增生。在不典型类癌中钙化很常见,可达30%^[15,17,18]。

3.3 小细胞神经内分泌癌

小细胞神经内分泌癌细胞体积较小,细胞形态与肺小细胞癌几无差别,胞质很少,染色质呈颗粒状,核仁不明显。瘤细胞呈卵圆形及梭形,核分裂相多见(>10个/2mm²或/10HPF)。可有大量坏死。其变异型为复合性小细胞癌,为小细胞癌合并有非小细胞癌的成分,如鳞状细胞癌和腺癌^[15,17,18]。

3.4 大细胞神经内分泌癌

大细胞神经内分泌癌细胞体积较大,具有神经内分泌细胞特点,瘤细胞呈栅栏状、小梁状、巢状及菊形团样排列,肿瘤内常有广泛的坏死,核分裂相多见(>10个/2mm²或/10HPF),在电镜下可见神经内分泌颗粒,免疫组化染色显示神经内分泌标记阳性^[15,17,18]。

免疫组化对确定 NETT 的神经内分泌起源非常重要。大部分类癌和50%以上的大细胞神经内分泌肿瘤的瘤细胞至少表达2种以上的神经内分泌标记,包括 chromogranin A (CgA)、synaptophysin(Syn)、neuron-specific enolase(NSE)和 CD56 等。大多数胸腺神经内分泌癌对激素有表达,包括 ACTH、HCG(表达 α 亚单位多于表达 β 亚单位)、生长抑素、 β 2 内啡肽、缩胆囊素、神经降压素、降钙素等^[15,17]。

4 诊断、鉴别诊断和分期

临床诊断主要依赖病理诊断。细针穿刺常常因组织少无法行免疫组化检测,造成诊断困难,这时胸腔镜下手术切取活检对确诊疾病是非常有意义的。需要鉴别诊断的疾病包括:先天或获得性胸腺囊肿、胸腺增生、胸腺淋巴样增生(thymic lymphoid hyperplasia)、胸腺脂肪瘤、胸腺瘤、胸腺淋巴瘤、胸腺癌、胸腺精原细胞瘤和胸腺非精原细胞生殖细胞瘤等。

对 NETT 尚无特殊的分期系统,目前多采取胸腺瘤的 Masaoka 分期系统。

5 治疗

手术是 NETT 的主要治疗手段。但由于该病侵

袭性强,根治性切除的比例不高。1990 年以来报告的较大样本病例资料中,根治性切除的比例为28%~100%^[2,13,17,19-22]。合并 Cushing 综合征或 MEN-1 的 NETT 患者,尽管肿瘤侵袭性强,肿瘤较大,完整切除肿瘤也是有机的。de Perrot 报告加拿大多家医院共 25 例 NETT 合并 Cushing 综合征患者完整切除比例高达 68%^[23]。

局部晚期 NETT 可行术前放化疗,可以达到降期和提高手术切除率的目的,Fukai 等^[20]报告 2 例 IVb 期患者,1 例行术前放化疗,另 1 例单纯术前化疗,均达到完整手术切除肿瘤的目的。Cardillo 等^[22]报告 2 例 III 期胸腺大细胞神经内分泌肿瘤,1 例行术前放化疗,另 1 例单纯术前化疗,2 例均达到完整切除的目的。术后接受放射治疗。术后随访 69 个月和 73 个月均无复发和转移。Filosso 等^[24]报告 1 例局部晚期胸腺中分化神经内分泌肿瘤患者的综合治疗体会,该例患者肿瘤大,局部侵袭明显。先给予 4 周期依托泊甙联合顺铂解救化疗,并给予术前放射治疗 42Gy 和奥曲肽治疗。之后行手术治疗,肿瘤得以完整切除。术后再次局部放疗补量。无病存活 40 个月后局部复发。奥曲肽和分子靶向药物在 NETT 中也有一定疗效^[25,26]。Dham 等^[25]报告 1 例局部晚期非典型类癌患者,行舒尼替尼联合奥曲肽治疗 3 周后肿块明显缩小,后行手术完整切除肿瘤,手术后随访 12 个月无复发。

术后应进行放疗减少局部复发,尤其是肿瘤局部晚期无法完整切除的患者^[20,22,25]。但术后是否行辅助化疗尚无统一认识,可根据术前化疗经验选择合适的化疗方案。

NETT 多数是不典型类癌,因此具有高度侵袭性的,手术完整切除率不高,5 年生存率在 50%以下。治疗失败原因主要是局部复发和/或远处转移。发生局部复发或远处转移的比例可高达 20%~80%^[13,17,19-22],所以长期随访是非常重要的。复发和转移后仍可以通过手术治疗和放化疗控制疾病进展,延长生存时间。Tiffet^[21]报告 1 例胸腺大细胞神经内分泌肿瘤根治性切除术后局部复发患者,再次手术并行术后放射治疗,患者无瘤存活 35 个月。Cardillo 等^[22]报告 2 例根治术后复发(25 个月和 35 个月后)患者,均再次行完整手术切除,2 例患者均无瘤存活^[22]。有研究显示,复发后的 NETT 采取希罗

达和替莫唑胺联合化疗取得一定疗效^[27]。

6 预 后

NETT 的预后与组织学亚型、Masaoka 分期、是否伴有内分泌异常等密切相关。分化好的亚型预后明显优于分化差的亚型^[17,20-22,28]。与胸腺瘤相似, Masaoka 分期越晚表明肿瘤侵袭性越强, 预后越差。合并 Cushing 综合征或 MEN-1 的患者 5 年生存率明显低于不合并内分泌综合征者^[13,20-22]。Cardillo 等^[13] 对 35 例 R0 切除的 NETT 患者作了预后相关因素分析。典型类癌、非典型类癌、大细胞神经内分泌肿瘤的 10 年生存率分别为 77.92%、54.55% 和 0。预后与 Masaoka 分期密切相关, I 期、II 期、III 期、IVa 期和 IVb 期的 10 年生存率分别为 100%、66.67%、61.9%、25% 和 0。伴有副肿瘤综合征的 10 年生存率为 32%, 而不伴有副肿瘤综合征的 10 年生存率为 71%。

除了上述影响预后的因素之外, 有研究认为 NETT 预后与肿瘤大小、手术是否完整切除肿瘤、Ki-67 表达情况和术后是否行放射治疗等相关^[13,19,21]。

7 结 语

NETT 是一种罕见的胸腺恶性肿瘤, 多见于男性, 具有高度侵袭性的特点。常常合并内分泌异常如 Cushing 综合征或 MEN-1 综合征。手术是其主要治疗手段, 术后复发或转移是其治疗失败的主要原因。术后放化疗可以减少局部复发率, 但对长期生存的影响尚不明确。术后长期随访是十分必要的, 如发现复发仍可再次手术切除, 无法切除者可以行姑息放疗和化疗仍能控制病情发展和延长生存期。预后主要与组织学亚型、Masaoka 分期、是否伴有内分泌异常、手术是否完整切除和术后是否行放射治疗等密切相关。

参考文献:

- [1] Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. Clinicopathologic study of 8 cases[J]. Cancer, 1972, 29(4):1061-1074.
- [2] Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of

80 cases[J]. Am J Clin Pathol, 2000, 114(1):100-110.

- [3] Öberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2012, 23 (Suppl 7):vii120-123.
- [4] Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis of 160 patients [J]. Ann Surg, 2010, 251(6): 1117-1121.
- [5] Li GA, Liu T, Cai BQ. Clinical features of thymic neuroendocrine carcinoma: analysis of 21 cases [J]. Chinese Journal of Oncology, 2012, 34 (5):382-384. [李国安, 柳涛, 蔡柏嵩. 胸腺神经内分泌癌的临床特征[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(5):382-384.]
- [6] Phan AT, Öberg K, Choi J, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus) [J]. Pancreas, 2010, 39(6):784-798.
- [7] Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat A, et al. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 165 (1): 97-105.
- [8] Boix E, Picó A, Pinedo R, et al. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by thymic carcinoid tumour [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 57(1):131-134.
- [9] Yamamoto J, Shimanouchi M, Ueda Y, et al. Atypical thymic carcinoid with hypercalcemia [J]. Kyobu Geka, 2012, 65(13):1150-1153.
- [10] Wu MH, Tseng YL, Cheng FF, et al. Thymic carcinoid combined with myasthenia gravis [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127(2):584-585.
- [11] De Luca S, Fonti R, Palmieri G, et al. Combined imaging with ¹⁸F-FDG-PET/CT and ¹¹¹In-labeled octreotide SPECT for evaluation of thymic epithelial tumors [J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(5):354-358.
- [12] Guidoccio F, Grosso M, Maccauro M, et al. Current role of ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy in diagnosis of thymic masses[J]. Tumori, 2011, 97(2):191-195.
- [13] Cardillo G, Rea F, Lucchi M, et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: a multicenter experience of 35 patients[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(1):241-245.
- [14] Ahn S, Lee JJ, Ha SY, et al. Clinicopathological analysis of 21 thymic neuroendocrine tumors[J]. Korean J Pathol, 2012, 46(3):221-225.

- [15] Ruffini E, Oliaro A, Novero D, et al. Neuroendocrine tumors of the thymus[J]. Thorac Surg Clin, 2011; 21(1): 13-23.
- [16] Wang YH, Lv X. WHO classification of neuroendocrine tumors of the thymus and the differentiation diagnosis[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2005, 21(6): 725-728. [王益华, 吕翔. WHO 胸腺神经内分泌肿瘤的病理分型及鉴别诊断 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2005, 21(6): 725-728.]
- [17] Gal AA, Kornstein MJ, Cohen C, et al. Neuroendocrine tumors of the thymus: a clinicopathological and prognostic study[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(4): 1179-1182.
- [18] Marx A, Shimosato Y, Kuo TT, et al. Thymic neuroendocrine tumours [A]. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [M]. Lyon: IARC Press, 2004. 188-195.
- [19] de Montpréville VT, Macchiarini P, Dulmet E. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): a clinicopathologic study of fourteen cases [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 111(1): 134-141.
- [20] Fukai I, Masaoka A, Fujii Y, et al. Thymic neuroendocrine tumor (thymic carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients[J]. Ann Thorac Surg, 1999, 67(1): 208-211.
- [21] Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, et al. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus [J]. Chest, 2003, 124(1): 141-146.
- [22] Cardillo G, Treggiari S, Paul MA, et al. Primary neuroendocrine tumours of the thymus: a clinicopathologic and prognostic study in 19 patients [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 37(4): 814-818.
- [23] de Perrot M, Spiliopoulos A, Fischer S, et al. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid) of the thymus associated with Cushing's syndrome [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(2): 675-681.
- [24] Filosso PL, Actis Dato GM, Ruffini E, et al. Multidisciplinary treatment of advanced thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): report of a successful case and review of the literature [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127(4): 1215-1219.
- [25] Dham A, Truskinovsky AM, Dudek AZ. Thymic carcinoid responds to neoadjuvant therapy with sunitinib and octreotide: a case report[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(1): 94-97.
- [26] Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(5): 2603-2609.
- [27] Saranga-Perry V, Morse B, Centeno B, et al. Treatment of metastatic neuroendocrine tumors of the thymus with capecitabine and temozolomide: a case series[J]. Neuroendocrinology, 2013, 97(4): 318-321.
- [28] Crona J, Björklund P, Welin S, et al. Treatment, prognostic markers and survival in thymic neuroendocrine tumours. a study from a single tertiary referral centre [J]. Lung Cancer, 2013, 79(3): 289-293.

《胸部肿瘤放射治疗策略》出版启事

由毛伟敏教授和许亚萍教授组织浙江省肿瘤医院/浙江省胸部肿瘤研究指导中心的中青年骨干编写的《胸部肿瘤放射治疗策略》，是一本系统介绍胸部恶性肿瘤诊断以及放射治疗规范和进展的学术专著。

全书内容主要针对临床一线的放射治疗工作者，以循证医学为基础，并结合目前国内外的临床指南，重点介绍了肺癌、食管癌、乳腺癌等常见胸部恶性肿瘤近年来的放射治疗新技术、新进展，放射治疗与化疗、靶向治疗、内分泌治疗、手术治疗等手段的联合应用，并对肿瘤的疗效评价、放射治疗并发症的处理作了较为详细的阐述。大量引用了近年来国内外的最新资料，并参考了美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的2013指南中的诊治规范。

体现综合治疗的原则是该书的另一特点。在胸部恶性肿瘤中有较多争议的部分，如局部晚期非小细胞肺癌的多学科综合治疗，由多个科室的专家联合执笔，以两个章节的篇幅详细阐述；在以手术为基础的食管癌多学科综合治疗部分，全面地讨论了手术与术前新辅助放化疗联合以及术后辅助放化疗联合的意义。

该书由中国抗癌协会副理事长、山东省肿瘤医院院长、中国工程院院士于金明教授作序，由美国 Georgia Regents University 的 Feng-Ming (Spring) Kong 教授和浙江省肿瘤医院陈明教授担任主审，由军事医学科学出版社出版发行。