

原发性椎管内神经内分泌肿瘤 1 例报告

Primary intraspinal neuroendocrine tumor: a case report

韩芸峰, 王振宇, 陈晓东

(北京大学第三医院神经外科 100191 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.10.18

中图分类号: R739.4 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2013)-10-0955-03

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)是起源于弥散神经内分泌系统的一组异质性肿瘤群^[1,2]。椎管内 NET 少见, 多为其他系统原发 NET 转移而来, 而原发性椎管内 NET 更少见。我们收治 1 例原发性椎管内 NET 患者, 报告如下。

患者女性, 59 岁, 主因“腰骶部疼痛 4 个月”于 2013 年 3 月 1 日入住我院。4 个月前无明显诱因出现腰骶部疼痛, 针刺样, 阵发性发作, 程度剧烈, 每次持续约数分钟, 并向双臀、双股外侧放射, 体力活动、咳嗽、劳累后容易出现, 偶有夜间疼痛导致睡眠障碍, 卧床休息能好转, 无双下肢麻木、无力和活动障碍。曾行针灸治疗, 疼痛有所缓解, 但反复发作, 程度和频率逐渐加重。患病以来, 精神食欲可, 大便略费力, 稍干燥, 1~2 天排便 1 次, 小便正常, 体重无明显变化。既往无腰骶部外伤和手术史, 无腰部剧烈活动史, 无家族性肿瘤病史。神经系统查体: 自主体位, 正常步态; L4~S1 棘突及椎旁有压痛及叩击痛; 肛门周围针刺觉和触觉减退, 余感觉检查正常; 肛门括约肌张力和主动收缩力降低; 四肢肌力对称, 约 5 级, 肌张力正常, 无肌萎缩; 双侧肛门反射减弱, 双下肢腱反射正常, 阵挛及病理反射未引出; 共济运动检查正常。辅助检查: 血液常规、生化检查无异常; 胸片和心电图无异常; 腰椎正侧位 X 线片示腰椎退行性改变; 腰椎 MRI 平扫+增强示 L3~L4 椎管水平硬膜下占位(图 1)。入院诊断: 腰椎管占位性病变, 神经鞘瘤? 室管膜瘤? 于 2013 年 3 月 6 日在全麻下行后正中入路椎管内肿瘤切除术。取 L2~L5 后正中切口, 依次切开, 显露 L3、L4 棘突及椎板, 沿椎板两侧用磨钻离断, 并切开两端棘间韧带, 取下 L3、L4 棘突椎板复合体备用; 探查椎管见硬膜外脂肪消失, 后正中剪开硬脊膜, 硬膜下压力较高, 脑脊液流动完全受阻; 肿瘤与终丝紧密相连, 大小约 4×1.5cm, 呈紫红色, 质地柔软, 易出血, 肿瘤表面及两侧与马尾神经粘连紧密, 肿瘤两端有黄色脑脊液积聚(图 2a); 分离并保护周围马尾神经, 瘤内减瘤性切除缩小肿瘤体积

后, 沿肿瘤两端分离全切肿瘤。缝合硬脊膜, 将 L3、L4 棘突椎板复合体复位, 用钛钉和钛板固定, 依次缝合手术切口。病理检查为低度恶性 NET(图 2b)。免疫组化染色: 神经细胞粘附分子(CD56)(+), 嗜铬粒蛋白 A(CgA)(+), 上皮膜抗原(EMA)(+), 突触素(Syn)(+), 细胞角蛋白(CK)(+), S-100(-), 胶质纤维酸性蛋白(GFAP)(-), 巢蛋白(Nestin)(-), 神经微丝(NF)(-), 增殖细胞核抗原(Ki-67)(+, 指数约 3%)。术后患者腰骶部疼痛明显缓解, 双下肢肌力、感觉无异常, 小便正常, 大便基本同术前。术后复查腰椎 MRI 提示肿瘤完全切除(图 3a)。因患者病理类型特殊, 查阅相关文献后建议患者行 PET-CT(¹⁸F-FDG)扫描。PET-CT 示 L3~L4 椎管内肿瘤术后改变, 局部椎管内未见异常葡萄糖代谢增强灶; S2 水平椎管内可见异常代谢活跃灶(图 3b), 不排除恶性病变, 结合病史考虑为 NET 侵犯可能; 全身未发现其他系统可疑肿瘤病灶。术后 2 个月复查, 患者腰骶部疼痛已完全消失, 肛周针刺觉及触觉较术前恢复, 双下肢感觉及肌力正常, 大便较术前通畅, 小便正常。腰椎 MRI 平扫+增强示 L3~L4 水平椎旁肌间及皮下积液, 原肿瘤部位未见肿瘤复发, S2 水平可见强化病灶, 对比术前 MRI 未见明显变化(图 3c)。嘱患者严密随访, 必要时对 S2 水平病灶行放射治疗。

讨论 NET 是起源于弥散神经内分泌系统的一组异质性肿瘤群^[1,2]。好发部位为消化道和支气管, 其他部位有胆管、胰腺、卵巢、睾丸、胸腺、甲状腺、乳腺及腮腺等^[3]。中枢神经系统并不是 NET 的好发部位^[4], 文献报道椎管内 NET 多为其他部位 NET 转移而来, 故可将椎管内 NET 分为原发性和转移性两类。转移性椎管内 NET 好发于硬膜外, 硬膜下及髓内转移很少见^[3,5]。Tsimpas 等^[6]认为不超过 5% 的转移性椎管内 NET 发生在硬膜下。本例患者为椎管内低度恶性 NET, 发生在硬膜下, 与终丝关系密切, 因 PET-CT 检查未发现其他系统肿瘤病灶, 故我们认为该病例为原发性终丝 NET。

原发性椎管内 NET 的临床表现包括两大方面: (1) 椎管肿瘤的症状和体征; (2) 类癌综合征。与其他椎管内肿瘤相比, 椎管内 NET 的症状和体征无特异性。常见症状包括疼痛、麻木、肢体无力、括约肌功能障碍等^[7]。伴有骨质破坏

第一作者简介: 男(1987-), 住院医师, 硕士研究生, 研究方向: 临床技能训练与研究

电话: (010)82267008 E-mail: hyfln@126.com

通讯作者: 王振宇 E-mail: WZYU502@hotmail.com

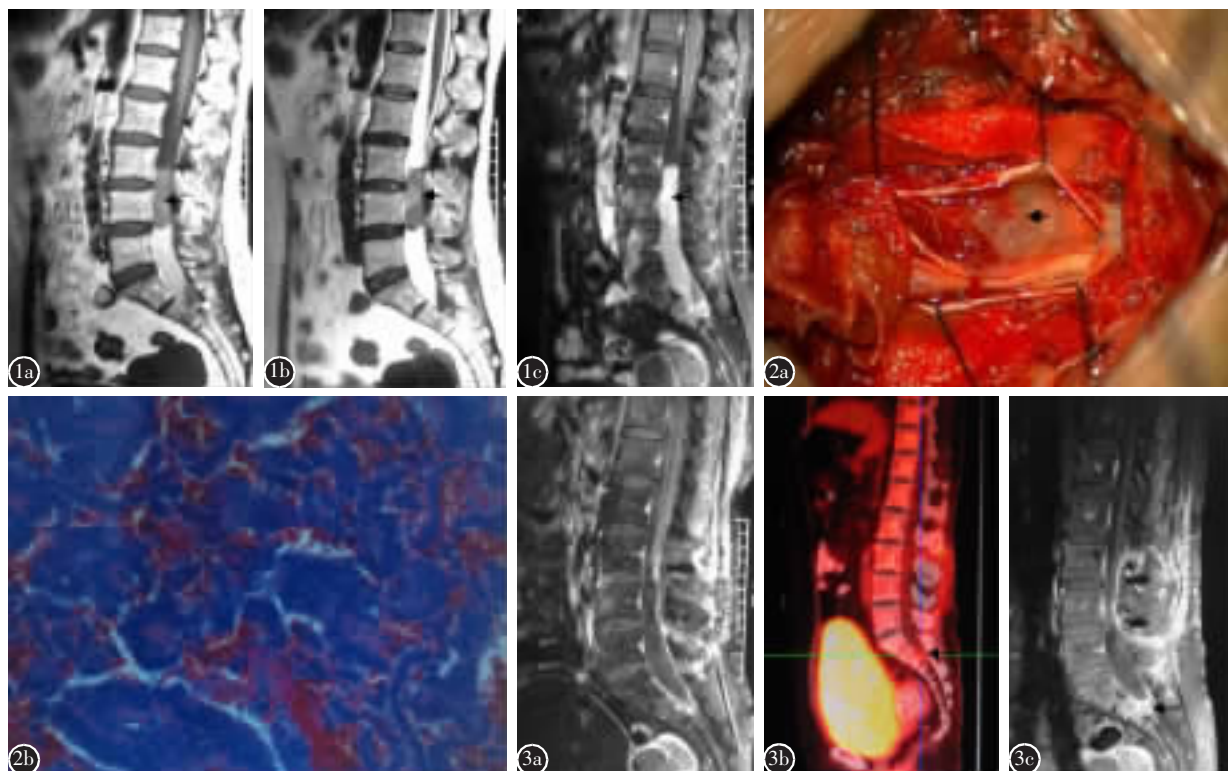


图 1 **a** 术前腰椎 MRI 平扫 T1 矢状位像示 L3~L4 椎管内硬膜下占位, 呈稍长信号, 远端硬膜囊高信号, 可见脂液平面 **b** 术前腰椎 MRI 平扫 T2 矢状位像示病变呈混杂信号 **c** 术前 MRI T1 增强扫描示病灶明显不均匀强化 **图 2** **a** 术中所见 **b** 病理检查示弥漫生长的肿瘤组织, 瘤细胞呈腺样、乳头状及弥漫片状分布, 血窦丰富; 瘤细胞体积小, 胞浆中等、红染, 核分裂像偶见, 异型性不明显, 周围纤维组织增生、玻璃样变性(HE 染色, $\times 100$) **图 3** **a** 术后 MRI 增强局部未见肿瘤残余 **b** 术后 PET-CT(^{18}F -FDG)示 S2 水平椎管内异常代谢活跃灶 **c** 术后 2 个月 MRI 增强示局部未见肿瘤复发, S2 水平椎管内异常代谢活跃灶无明显变化

Figure 1 **a** Pre-operative noncontrast T1-weighted sagittal lumbar MRI showing a slightly long T1 signal intradural mass at L3-4 level and the signal of the distal dura sac is high together with a liquid fat plane **b** Pre-operative noncontrast T2-weighted sagittal lumbar MRI showing the inhomogenous signal of the mass **c** Pre-operative contrast T1-weighted sagittal lumbar MRI showing inhomogeneous strong enhancement of the mass **Figure 2** **a** Intra-operative appearance of tumor **b** Tumor tissue exhibits a diffused growth pattern and tumor cells arrange in glandular, mammillaria, and sheets style with abundant blood sinus. The small tumor cell has moderate eosinophilic cytoplasm, rare mitoses, and absence of prominent heteromorphism. Hyperplasia and glassy degeneration is seen in peripheral fibrous tissue(paraffin section, hematoxylin and eosin stain, magnification, $\times 100$) **Figure 3** **a** Post-operative contrast T1-weighted sagittal lumbar MRI showing total resection of tumor with no residual **b** Post-operative PET-CT(^{18}F -FDG) showing the metabolically active foci at S2 level **c** Post-operative contrast T1-weighted sagittal lumbar MRI (2 months after operation) showing no recurrence of tumor and no significant change of metabolically active foci at S2 level

的 NET 可引起局部疼痛或软组织肿块, 甚至出现脊柱不稳定和畸形^[7]。类癌综合征为肿瘤分泌肽类或胺类激素、神经介质或神经肽, 导致内分泌功能亢进的症状, 常见表现有: 面部潮红、恶心、呕吐、腹泻、哮喘、心脏症状、血压波动及色素沉着等^[8]。若患者有相关临床表现, 可通过测定血液或尿液中 NET 的产物或代谢物如尿 5 羟吲哚乙酸、5 羟色胺、5 羟色氨酸和儿茶酚胺, 血甲状腺素、降钙素、组胺、多巴胺和 CgA 等^[7-9]辅助诊断 NET, 但原发性椎管内 NET 伴类癌综合征的发生率低, 这给术前诊断带来了困难。

影像学检查在椎管内 NET 的诊断中占有十分重要的地位。MRI 平扫+增强是首选, 但椎管内 NET 的 MRI 表现无特异性。生长抑素受体介导放射性核素显像 (SRS) 对

NET 诊断具有划时代的意义^[10]。PET-CT(^{18}F -FDG)主要对分化差、生长速度快的肿瘤敏感性高, 而相对于原发性椎管内 NET 的“惰性”, PET-CT(^{18}F -FDG)有漏诊可能。正电子发射核素标记生长抑素类似物显像将 SRS 和 PET-CT(^{18}F -FDG)的优点相结合, 被认为是未来 NET 核素显像的新方法^[10]。因我院尚无法行 SRS 检查, 故术后选择 PET-CT(^{18}F -FDG)来筛查患者是否合并其他系统 NET 或转移灶, 根据我院 PET-CT(^{18}F -FDG)结果, 我们认为该病例为原发性椎管内 NET。

椎管内 NET 的确诊依靠病理, 其特点概括如下: 细胞排列多样, 呈岛状、巢状、片状、带状、柱状或小梁状、乳头状, 有的形成花环状或假腺管样排列, 伴有交错的纤维组

组织分隔和血窦;偶可见区域性坏死;肿瘤细胞形状规则,圆形、卵圆形或多边形,大小基本一致,异型性多不明显;胞核圆形或卵圆形,核仁多不明显,颗粒样染色质;胞浆比例适中,胞浆颗粒状,大多嗜酸性,有丝分裂相少见;免疫组化染色:CK、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、Syn、CgA 多为阳性,胶质纤维酸性蛋白(GFAP),S-100 多为阴性,Ki-67 指数根据肿瘤分级不同而不同;电镜检查可发现肿瘤细胞胞浆内致密的神经内分泌颗粒^[3,4,6,9,11]。我们报道的病例符合上述病理特点,因其 Ki-67 指数约 3%阳性,诊断为低度恶性 NET。

目前尚无文献系统阐述原发性椎管内 NET 的治疗方法,结合椎管内肿瘤的治疗经验,我们认为手术切除仍是目前最主要的治疗手段,即便手术不能完全切除肿瘤,也能减少术后肿瘤负荷,为术后其他治疗提供有利条件^[2];其他治疗方法包括生长抑素类似物(SSA)、生长抑素受体介导放射性核素治疗(PRRT)、化疗、靶向治疗、放疗等^[2,12],但这些方法对于椎管内 NET 的治疗效果仍待评价。SSA 能抑制肿瘤细胞分泌功能,从而缓解内分泌功能亢进症状,少数 SSA 同时存在抗肿瘤生长和延长生存期的作用。PRRT 能起到内照射和化疗的双重作用,是一种有发展前景的治疗方法^[13];化疗主要针对于低级别或分化差的 NET,目前的化疗方案多为联合化疗,主要针对胃肠胰或肺 NET,但 NET 对化疗的反应相对较差,且尚无针对椎管内 NET 辅助化疗或新辅助化疗方面的建议^[2];靶向治疗通过抑制特定的靶点或信号传导通路而抑制肿瘤细胞增殖,是近年来发展起来的新方法。有文献报道椎管内 NET 可采用放疗,尤其术后发现肿瘤残余者^[3,5,14,15]。本例患者术后 S2 水平残余肿瘤病灶,术后随访病灶变化不明显,患者无内分泌功能亢进症状,未采取其他辅助治疗方法,嘱其严密随访。

影响 NET 预后的因素包括肿瘤部位、数量、分期、分级、转移的部位、受体表达情况^[2]。尚无资料讨论原发性椎管内 NET 的预后及影响因素,但相信随着 NET 治疗方法的进步,椎管内 NET 的预后将逐步改善。

参考文献

1. 杨秋霞,吴静,张嵘. 神经内分泌肿瘤的诊断研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2011, 34(5): 418-421.
2. Bajetta E, Catena L, Valente M, et al. New perspectives in the treatment of neuroendocrine tumours [J]. Anticancer Res,

2012, 32(10): 4193-4200.

3. Locke J, True LD. Isolated carcinoid tumor of the terminal filum: case report[J]. J Neurosurg, 2001, 94(2): 313-315.
4. Nagel SJ, Hughes G, Ugokwe KT, et al. Spinal carcinoid metastasis with dural invasion[J]. World Neurosurg, 2011, 76(5): 478.e7-478.e11.
5. Nathoo N, Mendel E. Spinal carcinoid metastasis: rare but important differential diagnosis of a spinal mass [J]. World Neurosurg, 2011, 76(5): 415-416.
6. Tsimpas A, Post NH, Moshel Y, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung metastatic to the cauda equina [J]. Spine J, 2010, 10(6): e1-5.
7. Gray JA, Nishikawa H, Jamous MA, et al. Spinal cord compression due to carcinoid metastasis[J]. Postgrad Med J, 1988, 64(755): 703-705.
8. 李德春,陈易人. 类癌综合征[J]. 中华外科杂志, 1995, 33(4): 246-248.
9. Abdulazim A, Citak M, Backhaus M, et al. Primary carcinoid tumor of the filum terminale: a case report[J]. Acta Neurochir, 2010, 152(11): 1975-1979.
10. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours[J]. Endocr Relat Cancer, 2011, 18(1): S27-51.
11. Komiya S, Nishio E, Torii Y, et al. A case of primary uterine cervical neuroendocrine tumor with meningeal carcinomatosis confirmed by diagnostic imaging and autopsy[J]. Int J Clin Oncol, 2011, 16(5): 581-586.
12. Oberg KE. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options [J]. Clin Oncol, 2012, 24(4): 282-293.
13. 彭伟皓,匡安仁. 生长抑素受体介导放射性核素治疗神经内分泌肿瘤的临床研究进展[J]. 同位素, 2005, 18(3): 173-177.
14. Wawman DM, Millac P. Spinal cord compression due to metastatic spread from a primary carcinoid tumour of the thymus[J]. Clin Oncol, 1993, 5(5): 321-322.
15. Eads TA, Hattab EM, Rodgers RB. Metastatic pancreatic endocrine tumor presenting as thoracic spinal cord compression[J]. Spine, 2010, 35(11): E510-513.

(收稿日期:2013-06-16 修回日期:2013-07-22)

(本文编辑 卢庆霞)