

# 肺大细胞神经内分泌癌1例报道并文献复习

郭丽颖<sup>1</sup>, 王 珊<sup>2</sup>, 宋文广<sup>3</sup>

<sup>1</sup>河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄

<sup>2</sup>华北理工大学研究生学院, 河北 唐山

<sup>3</sup>唐山市工人医院, 河北 唐山

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月14日

## 摘 要

肺大细胞神经内分泌癌是一种罕见的低分化、侵袭性强的高级别恶性肿瘤。临床病历资料: 患者为中年女性, 1月前无明显诱因出现间断咳嗽, 咳痰, 偶伴喘息, 胸部CT (临时阅片): 左肺占位伴肺不张、肺炎。入院后查肿瘤系列(女性){电化学发光}发现多项指标异常; 查颈部、锁骨上、锁骨下淋巴结彩超均回报无异常淋巴结。查腋下淋巴结彩超: 左侧腋下低回声团块(考虑M)。患者左腋窝淋巴结考虑转移可能, 行浅表淋巴结穿刺活检明确病理, “穿刺标本”病理回报: (左侧腋窝)转移性分化差的癌, 坏死明显, 免疫组化支持为大细胞神经内分泌癌。CK (AE1/AE3) (点状+), CK7 (点状+), NapsinA (-), TTF-1 (+), P40 (-), PD-1 (UMAB199) (-), PDL1 (22C3) (CPS:2), SYN (+), INSM1 (+), ChrA/CgA (+), Ki-67 (70%), CK5/6 (-)。根据腋窝淋巴结病理修正诊断: 肺大细胞神经内分泌癌IV期(T4N × M1), 补充诊断: 淋巴结转移癌, 家属拒绝进一步完善骨扫描、头核磁等评估全身转移情况。

## 关键词

肺大细胞神经内分泌癌, 高级别肿瘤, 肺神经内分泌肿瘤

# Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung (LCNEC): A Case Report and Literature Review

Liying Guo<sup>1</sup>, Shan Wang<sup>2</sup>, Wenguang Song<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

<sup>2</sup>Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

<sup>3</sup>Tangshan Workers' Hospital, Tangshan Hebei

Received: Jun. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung is a rare, poorly differentiated, highly aggressive, high-grade malignancy. Clinical medical records: the patient was a middle-aged female, with intermittent cough, expectoration and occasional wheezing before 1 month, chest CT (temporary review): left lung space accompanied by atelectasis and pneumonia. After admission, tumor series (female) {electrochemiluminescence} found several abnormal indicators; the neck, supraclavicular and infraclavicular lymph nodes showed no abnormal lymph nodes. Check the axillary lymph node color ultrasound: left subaxillary hypoechoic mass (considering M). The possibility of metastasis was considered in the left axillary lymph node, and superficial lymph node puncture biopsy was performed to clarify the pathology. The pathology of the "puncture specimen": (left axilla) with poor metastatic differentiated carcinoma, obvious necrosis, and immunohistochemical support for large-cell neuroendocrine carcinoma. CK (AE1/AE3) (part+), CK7 (part+), NapsinA (-), TTF-1 (+), P40 (-), PD-1 (UMAB199) (-), PDL1 (22C3) (CPS:2), SYN (+), INSM1 (+), ChrA/CgA (+), Ki-67 (70%), CK5/6 (-). According to the pathological correction of axillary lymph node diagnosis: pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma stage IV (T4N × M1), supplementary diagnosis: lymph node metastasis cancer, the family members refused to further improve the bone scan, head nuclear magnetic field and other assessments to assess the systemic metastasis.

## Keywords

Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung, High-Grade Carcinoma, Lung Neuroendocrine Carcinoma

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

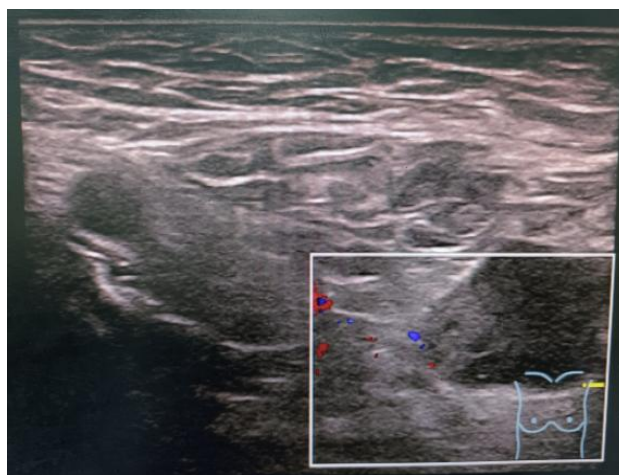
## 1. 引言

肺大细胞神经内分泌癌(Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung, LCNEC)是肺神经内分泌肿瘤四种病理类型之一,属于低分化程度的高级别恶性肿瘤。它具有侵袭性强、诊断较困难、治疗效果不佳,预后差的特点。目前对于 LCNEC 的认识并不够全面,本文将从其病理特征、诊断及治疗等方面来介绍相关知识,并结合实际个案来帮助大家更好的认识和了解此类型肺神经内分泌肿瘤。

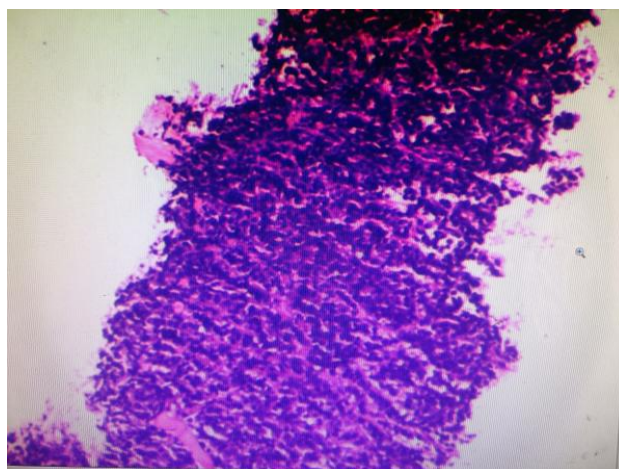
## 2. 病例摘要

患者为女性,51岁。主因间断咳嗽、咳痰伴喘息1月入院。患者缘于入院前1月无明显诱因出现间断咳嗽,咳少量白色粘痰,不易咳出,无痰中带血,无咯血,偶伴喘息,活动后加重,休息后有所缓解,无胸闷、胸痛,无发热、乏力、盗汗,无头晕、头痛,无恶心、呕吐,无腹痛、腹泻,曾就诊于当地医院拍胸部CT提示“肺占位”,为进一步诊治收入我院。患者“高血压”病史5年,血压最高220/120 mmHg,长期口服“拜新同、厄贝沙坦”,血压控制不平稳。自发病以来,患者精神、饮食、睡眠欠佳,大小便正常,体重未见明显减轻。查体:体温:36.6℃;脉搏:84次/分;呼吸:20次/分;血压:180/108 mmHg,神清语利,呼吸平稳。口唇无发绀,胸廓对称无畸形,触觉语颤均等无增强及减弱,双肺叩诊呈清音,肺肝浊音界位于右侧锁骨中线第5肋间,双肺呼吸音粗糙,双肺末闻及干湿性啰音。心率84次/分,律

齐,  $P2 > A2$ , 各瓣膜听诊区未闻及杂音。皮软, 无压痛, 肝脾未触及, 双下肢无指凹性水肿。辅助检查: 胸部 CT (临时阅片): 左肺占位伴肺不张、肺炎。入院后查肿瘤系列(女性){电化学发光}: 铁蛋白电化学发光法测定 77.70 ng/ml, 癌胚抗原电化学发光法测定 11.60 ng/ml $\uparrow$ , 神经元特异性烯醇化酶电化学发光法测定 61.90 ng/ml $\uparrow$ , 糖类抗原(CA-125)电化学发光法测定 106.00 U/ml $\uparrow$ , 糖类抗原(CA15-3)电化学发光法测定 11.60 U/ml, 糖类抗原(CA19-9)电化学发光法测定 36.30 U/ml $\uparrow$ , 糖类抗原(CA72-4)电化学发光法测定 3.52 U/ml; 查颈部、锁骨上、锁骨下淋巴结彩超均回报无异常淋巴结。查腋下淋巴结彩超: 左侧腋下低回声团块(考虑 M) (见图 1)。患者左腋窝淋巴结考虑转移可能, 行浅表淋巴结穿刺活检明确病理, “穿刺标本”病理回报: (左侧腋窝)转移性分化差的癌, 坏死明显, 免疫组化支持为大细胞神经内分泌癌(见图 2)。CK (AE1/AE3) (点状+), CK7 (点状+), NapsinA (-), TTF-1 (+), P40 (-), PD-1 (UMAB199) (-), PDL1 (22C3) (CPS:2), SYN (+), INSM1 (+), ChrA/CgA (+), Ki-67 (70%), CK5/6 (-)。根据腋窝淋巴结病理修正诊断: 肺大细胞神经内分泌癌 IV 期(T4N $\times$ M1), 补充诊断: 淋巴结转移癌, 建议进一步完善骨扫描、头核磁等评估全身转移情况, 但患者及家属得知该病恶性程度高, 预后差, 拒绝进一步评估并坚持出院。



**Figure 1.** Color doppler ultrasound of axillary lymph nodes  
**图 1.** 腋下淋巴结彩超图



**Figure 2.** Pathology of the puncture site  
**图 2.** 穿刺部位病理图

### 3. 讨论

肺神经内分泌肿瘤约占所有肺癌的 20%左右,而肺大细胞神经内分泌癌约占所有肺癌的 3% [1]。LCNEC 是较为罕见的高级别神经内分泌癌,它侵袭性强、预后差,是属于大细胞癌的变异亚型,但大多认为其生物学特性与小细胞肺癌更为相似。LCNEC 的诊断主要依靠病理标本结合免疫组织化学指标联合诊断:神经内分泌形态(类器官嵌套、栅栏状、小梁和/或玫瑰花形);核的有丝分裂 $>10/2\text{ mm}^2$ 即有丝分裂率高;坏死明显;细胞质丰富、核仁清晰且至少表达一种神经内分泌标志物如突触素、嗜铬粒蛋白 a (CgA)、CD56/NCAM (神经细胞粘附分子)、增殖指数(Ki-67)、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、CK5/6、甲状腺转录因子 1 (thyroid transcription factor 1, TTF-1) (支气管)、神经元特异性烯醇化酶(NSE) [2]。LCNEC 诊断时需要与小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)、非小细胞肺癌、低分化的鳞癌、低分化的腺癌等相鉴别。与 SCLC 在形态上的鉴别主要为:在平均大小、胞质的含量、是否有细胞核、坏死程度以及核脆性等方面,这两种类型的肿瘤细胞都具有一定的差异。LCNEC 主要属紧密型的肿瘤,而 SCLC 通常都是松散型的,相对易于播散。此外,LCNEC 主要表现为类器官样、小梁/玫瑰花形,而 SCLC 较少有此类表现[3]。事实上,对于病理标本的形态的辨识和免疫组织化学指标的计数、判读在一定程度上会影响病理结果判读的准确性。

目前,彩超/CT 引导下穿刺活检和手术切除是获取标本的主要途径,活检或者手术切除标本的大小的不同,也在一定程度上限制了病理结果的判读。对于活检组织,因为取材有限,不能保证形态观察的充分性,因此不要求准确诊断为 LCNEC。但是,如果取得的小标本量足够,能够支持形态学的观察,且免疫组织化学观察的结果显示有神经内分泌分化特征,应诊断为非小细胞癌,可能为大细胞神经内分泌癌,而手术切除标本由于能够对组织的形态学观察和神经内分泌特征观察很充分,因此确诊较容易[4]。

LCNEC 多好发于老年男性,它起病比较隐匿,通常会因一些非特异性症状如无症状的结节、胸痛、呼吸困难、盗汗及良性肿瘤综合征等就医,诊断时一般多到晚期[2]。LCNEC 患者中发生局部淋巴结转移的约占 60%~80%,出现远处转移的约占 40%,达晚期的患者多转移至脑、肝以及骨骼,5 年生存率低至 5% [2]。在目前的临床实践中,早期 LCNEC 多以手术为主,术后给予依托泊苷 + 铂类(EP)方案辅助化疗可使生存获益;晚期 LCNEC 患者通常接受 SCLC 患者常用的 EP 方案,但在效果和生存方面结果相近或较差[5]。Jarushka Naidoo 等人[6]的实验中证实大量患者发生脑转移(23/49; 47%)。其中 35% (17/49)在诊断时发生脑转移,12% (6/49)在病程后期发生了脑转移。实验中 IV 期 LCNEC 的患者有很高的脑转移发生率,与 SCLC 的转移状况和治疗情况相类比,转移性 LCNEC、一般状况良好的患者可能也会受益于常规的脑定向监测和预防性治疗。由于 LCNEC 患者基因突变频率较低,当下与其相关的靶向治疗研究虽如火如荼,但研究中能够让患者获益的方案甚微,除此之外免疫治疗疗效也有待进一步验证。

本报道中 LCNEC 患者为中年女性,间断咳嗽、咳痰伴喘息,胸部 CT 发现“肺占位”,左腋下穿刺活检病理根据取检组织坏死明显、细胞小梁状排列,且 CK (AE1/AE3) (点状+), CK7 (点状+), TTF-1 (+), SYN (+), INSM1 (+), ChrA/CgA (+), Ki-67 (70%), 免疫组化支持为 LCNEC,但限于活检取材标本形态观察的充分性,只能是高度怀疑为 LCNEC,若想明确当前诊断,理论上应该推荐患者进行手术切除充分观察其形态。而且非常有必要进行骨扫描和脑核磁等检查评估转移情况,明确分期。若是分期较早,尚可手术切除,辅以 EP 方案化疗,但若是分期为 IV 期,手术意义不大,但可考虑直接实验性应用 EP 方案,预防性做脑的定向放疗。由于患者因为现实因素未进行下一步评估和治疗,治疗方案的疗效也无法得知。希望本案例在一定程度上能够引发大家对 LCNEC 的关注及对其相关知识的学习。

目前 LCNEC 缺乏全世界多中心的大规模前瞻性临床实验研究,仅依赖于现在实践中这些小样本的回顾性研究无法证实当前治疗方案的可靠性。在临床中纳入更多的 LCNEC 患者,设计严密且可行的实

验方案, 积极探索可以令 LCNEC 患者临床获益良多的靶向、免疫和更多的化疗方案迫在眉睫。

## 声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

## 参考文献

- [1] Iyoda, A., Azuma, Y. and Sano, A. (2020) Neuroendocrine Tumors of the Lung: Clinicopathological and Molecular Features. *Surgery Today (Tokyo, Japan)*, **50**, 1578-1584. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-01988-7>
- [2] 吕田园, 张新峰, 王怀璋, 等. 晚期肺大细胞神经内分泌癌的临床治疗研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(5): 593-599.
- [3] 谢冬, 丁嘉安. 肺大细胞神经内分泌癌[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(18): 1109-1111.
- [4] 肺神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 肺神经内分泌肿瘤病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2017,46(1): 5.
- [5] 刘宁波, 罗婧, 赵路军, 等. 肺大细胞神经内分泌癌综合治疗进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(10): 792-795.
- [6] Naidoo, J., Santos-Zabala, M.L., Iyriboz, T., *et al.* (2016) Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. *ClinLung Cancer*, **17**, e121-e129. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.01.003>