

胃肠胰神经内分泌肿瘤临床病理特征及预后分析

刘美媛,王添柱,谭小军,胡晓晔,邹青峰*

(广州医科大学附属肿瘤医院,广东 广州 510095)

摘要: **目的** 分析胃肠胰神经内分泌肿瘤的临床及病理特点。**方法** 收集本院病理诊断为胃肠胰神经内分泌肿瘤的病例 15 例,按照 2010 年第 4 版《WHO 消化系统肿瘤分类》标准进行病理复核,回顾分析其临床资料,总结其临床及病理特点。**结果** 15 例胃肠胰神经内分泌肿瘤中,中位发病年龄为 56 岁。发病部位多见于食管,其次为胰腺,CgA 阳性率为 73%,Syn 阳性率为 87%,分期为 IV 期及病理分级为 3 级的患者预后差。**结论** 胃肠胰神经内分泌肿瘤具有很高的异质性,临床分期及分级是主要的预后因素,早期诊断及治疗可改善患者预后。

关键词: 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 临床特征; 病理特征; 预后

中图分类号:R735 文献标识码:A

Clinic and Pathological Characteristics and Prognosis Analysis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasma

LIU Meiyuan, WANG Tianzhu, TAN Xiaojun, et al

(Cancer Center of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510095, China)

Abstract: **Objective** To analyse the clinic and pathological features of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasma (GEP-NEN). **Methods** Medical records of 15 cases of GEP-NENs were collected in the Cancer Center of Guangzhou Medical University from 2000 to 2014, all the pathological specimens were reviewed according to WHO 2010 classification of tumors of the digestive system. The data were analyzed retrospectively, and the clinical and pathological characteristics were summarized. **Results** Among the 15 patients, the median age at diagnosis was 56 years. More common sites of occurrence were esophagus and pancreas, CgA positive rate was 73%, the Syn positive rate was 87%. Patients with stage IV disease or whose pathology classification were G3 had a poor prognosis. **Conclusion** GEP-NEN has the very high heterogeneity, clinical staging and grading are the major prognostic factors. To achieve early diagnosis and treatment, clinical multi-disciplinary cooperation is needed. Early diagnosis and treatment can improve prognosis of patients.

Key words: gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasma; clinic characteristics; pathological characteristics; prognosis

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasma, GEP-NEN)是一类起源于胃肠道和胰腺的肽能神经元和神经内分泌细胞的少见肿瘤。近些年来,随着临床诊断技术的进步,临床、病理科医师对该病认识的提高,以及该病实际发病率增加,使得胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断病例明显增多。2008 年发表的一项美国监测、流行病学与最终数据库(SEER)的结果显示,近 30 年来,NEN

的发病率增长了 5 倍,达到 5.25/10 万,其中 GEP-NET 占 65%~75%^[1]。2010 年世界卫生组织也对 GEP-NEN 重新进行分类^[2-3],对分析该类疾病的临床及病理特征,对提高该病的诊断水平,指导治疗,改善患者的预后具有重要临床意义。本文回顾性总结近 10 余年来收治的 15 例神经内分泌肿瘤患者的临床和病理特征,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2000 年 8 月~2014 年 6 月

广州医科大学附属肿瘤医院收治的胃肠胰神经内分泌肿瘤患者的临床及病理资料(GEP-NET)15例,经临床特征、影像学及病理常规染色及免疫组化染色等相关检查诊断。其中男7例,女8例,年龄22~79岁,中位年龄56岁。按照WHO2010年版消化系统肿瘤病理分类标准进行病理复核。其中6例患者有内镜下活检及术后病理,4例为内镜下活检病理,5例为术后病理,12例接受手术治疗,其中10例为根治性手术,2例为姑息性手术。

1.2 方法 统计患者一般资料,包括性别、年龄、发病部位;病理按照特征、病理分级、分期等。

1.3 统计学方法 采用SPSS13.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 发病部位分布及分期、分级、症状 本组患者的发病部位见于食管7例,占46.7%,其中IIa期为1例(G2期),III期为3例(分别为G1、G2、G3期),IV期为3例(分别为G2期2例、G3期1例);位于胰腺4例,占26.7%,其中Ib期2例(分别为G1、G2期),IIa期1例(为G1期),IV期1例(为G1期)。位于直肠3例,占20%,其中I期1例(为G2期),IV期2例(为G1期)。位于结肠1例,占6.7%,为IV期(G3期)。发生在食管的多以吞咽梗噎感为主要症状,发生在胰腺的主要表现为腹痛、腹胀、消瘦、腹部包块,发生在结、直肠的主要表现为腹痛、里急后重、腹泻、便秘等症状。

2.2 病理免疫组化染色结果 15例中CgA阳性为11例,阳性率为73%,Syn阳性为13例,阳性率为87%,其中两者均为阳性占9例,占60%。NSE阳性10例,占67%。

2.3 生存分析 总的I期肿瘤为3例,占20%,均行根治性手术切除,目前均存活,随访生存时间最长为14年,II期患者占2例,1例失访,另1例生存期为6个月,III期患者占3例,1例失访,另2例生存期分别为2.5年和7.4个月,总的IV期肿瘤为7例,发生率为47%,中位OS为2.74年。病理分级为G1的患者6例,2例存活3年以上,随访中,2例失访,2例死亡,病理分级为G2的患者6例,中位生存时间为2年,G3期肿瘤为3例,发生率为20%,中位OS为3.5个月。生存最差的患者为2例G3的

IV期患者,生存期分别为1.2月和2.1个月。

3 讨 论

德国病理学家Oberndorfer在1907年首次提出了“类癌(carcinoid)”或“类癌瘤(carcinoid tumor)”这一术语。100多年来,人们通过对该类疾病认识的不断深入,疾病名称也在不断演变,最新的标准为2010年第4版《WHO消化系统肿瘤分类》标准^[3],将所有源自神经内分泌细胞的肿瘤称为神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN),泛指所有起源于肽能神经元和神经内分泌细胞,可表现为惰性、低度恶性、高度恶性,具有不同的临床及病理特征。其中,胃肠胰神经内分泌肿瘤原发于胃、小肠、大肠或胰腺等,能够产生5-羟色氨代谢产物或多肽类激素,如胰岛素、胃泌素、胰高血糖素或促肾上腺皮质激素等。根据WHO最新分类标准,目前CEP-NEN分为3类:①神经内分泌瘤,一级(NETG1(类癌));二级(NETG2);②神经内分泌癌;③混合性腺/神经内分泌癌。“类癌”这一名称虽然已有一百多年历史,但由于它既不能反映神经内分泌肿瘤的激素分泌特性及疾病起源,也不能提示肿瘤的生物特征,所以专家建议在GEP-NEN常规病理诊断时不再使用“类癌”这一名称,即使使用,也只能作为新分类标准中神经内分泌瘤G1的附加诊断。以往认为神经内分泌肿瘤很少见,但随着人们对该类肿瘤的认识水平的不断提高,疾病意识增强,内窥镜、超声内镜、生物标志物等诊断手段改善和环境污染等因素,发现神经内分泌肿瘤并非罕见,发现NENs的发病率和患病率均明显上升。从发病部位分析,来自美国的一项研究^[4]显示:胃肠胰腺神经内分泌肿瘤发生的最常见的部位依次为直肠、空回肠、胰腺和胃。中国的研究显示GEP-NEN主要发病部位在胰腺(34.8%),其次是直肠(20.2%)、十二指肠(7.3%)等部位,而食管、空回肠、阑尾所占比例较低^[5]。本组患者的发病部位多见于食管,为7例,占46.7%,其次为胰腺,为4例,占26.7%,再次为直肠,为3例,占20%,结肠最少,为1例,占6.7%。可能与本院为肿瘤专科,很多胃肠道神经内分泌肿瘤因表现不典型,常常初诊在综合医院消化内科或内分泌科,诊断该病后治疗或转肿瘤科诊治,并未转入到肿瘤专科医院有关。

临床中,根据胃肠胰神经内分泌肿瘤的临床特

征,将 GEP-NEN 分为非功能性神经内分泌肿瘤(80%)和功能性神经内分泌肿瘤(20%)两大类^[6]。功能性神经内分泌肿瘤常表现为过量分泌某种肿瘤相关活性物质而引起的相应临床症状。如分泌过量的 5-羟色胺表现为类癌综合征;如分泌某种激素引起相应的特异性症状,如胃泌素瘤分泌过量的胃泌素表现为卓—艾综合征,胰岛素瘤引起低血糖症状,血管活性肠肽瘤(VIP 瘤)主要分泌血管活性肠肽,其典型表现是胰性霍乱综合征,引起腹泻、低钾血症、脱水。本文大多数患者以出现吞咽梗咽感、腹痛、腹胀等症状,并未出现神经内分泌功能相关症状,考虑病变发生部位主要在食管,出现功能性的病变少见,其次病例数较少,一般早期或局部晚期时,分泌的 5-羟色胺等血管活性物质会被肝脏代谢,很少出现类癌综合征,所以,类癌综合征多见于发生肝转移后,肝脏发生转移瘤后肝功能损害,不能正常代谢血管活性物质,而且部分转移瘤分泌的血管活性物质未能经过肝脏循环,直接经下腔静脉进入循环而导致类癌综合征;另外可能部分临床医师不够重视,未能仔细询问、观察类癌综合征的症状有关。

Syn 广泛表达于神经内分泌肿瘤细胞中的细胞质中,呈弥漫性阳性,CgA 也在神经内分泌肿瘤细胞质中表达,但敏感性不如 Syn^[7],本组患者中,CgA 阳性率为 73%,Syn 阳性率为 87%,其中两者均为阳性占 60%,与报道一致。有研究显示^[4]:神经内分泌肿瘤(NET G1/G2)患者的生存期与是否转移有关,局限期患者的中位生存期为 223 个月,局部晚期患者的中位生存期为 111 个月,而一旦发生转移达到 IV 期,中位生存期明显缩短,只有 33 个月。本组患者中总的 IV 期肿瘤为 7 例,发生率为 47%,中位 OS 为 2.74 年。G3 期肿瘤为 3 例,中位 OS 为 3.5 个月,提示分期晚或分化差的患者预后很差。本组患者中,IV 期患者的几乎占一半,不幸的是,一旦发生转移,预后很差,与其他晚期肿瘤生存期类似。

所以在临床工作中,应该提高对该病的认识,当反复出现出汗、腹泻、潮红等非特异性症状时需考虑到此病可能,并进行相关的检查,早期发现该病,选择合理的治疗,改善患者的预后。

参考文献:

- [1] Oberg KJ, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30 (Suppl 1): 3-7.
- [2] Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(4): 909-918.
- [3] Flejou JF. WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition [J]. *Ann Pathol*, 2011, 31 (5 Suppl): S27-31.
- [4] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 3063-3072.
- [5] Wang YH, Lin Y, Xue L, et al. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution analysis (1995-2012) in South China [J]. *BMC Endocr Disord*, 2012, 12: 30.
- [6] Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(3): 300-313.
- [7] 叶必星, 林琳. 嗜铬素 A 和突触素对胃肠胰腺神经内分泌肿瘤诊断及预后的临床价值 [J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(1): 29-32.

(此文编辑: 蒋湘莲)