

92例胃肠神经内分泌肿瘤临床病理特征及生存预后分析

岳宏宇,丛春莉*,陈平,黄应龙,胡馨月

(内蒙古医科大学附属医院 消化内科,内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 探讨胃肠道神经内分泌肿瘤(GI-NENs)的特点,提高临床诊治水平。方法 回顾分析92例GI-NENs患者的临床资料。结果 位于直肠85.9%(79/92)、胃9.8%(9/92)、十二指肠4.3%(4/92);肿瘤直径0~1 cm者占76.1%(70/92)、1~2 cm者占14.1%(13/92)、>2 cm者占9.8%(9/92);浸润至黏膜、黏膜下层占82.6%(76/92),肌层、外膜17.4%(16/92);7.6%(7/92)伴转移,92.4%(85/92)无转移;47.8%(44/92)经内镜治疗、52.2%(48/92)经外科手术;1年、3年、5年生存率分别是95%、94%、94%;G1、G2、G3级在肿瘤的大小、浸润深度、转移、预后等方面的分布不同,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同发病部位、分级、大小、浸润深度、转移与否、治疗方式对预后的影响差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 GI-NENs在直肠最多见,较少浸润至肌层及以下,较少转移;病理分级越高,预后不佳;1年、3年、5年生存率90%以上,肿瘤的发病部位、分级、大小、浸润深度、是否转移、治疗影响预后。

【关键词】胃肠道神经内分泌肿瘤;临床特征;病理分级;生存;预后

中图分类号:R584

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2022)05-0529-05

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs),是一组神经内分泌细胞起源的异质性肿瘤,产生肽类激素,引起相关的临床症状,为功能性肿瘤。随着人类对该类疾病认识的逐步深入,发现其具有不同程度的恶性行为,世界卫生组织采用神经内分泌肿瘤来命名这类肿瘤,根据分化程度不同,分为神经内分泌瘤(NET)和神经内分泌癌(NEC)两大类^[1],临床上以胃肠道和胰腺的神经内分泌瘤多见。本文对我院确诊的92例胃肠道NENs(GI-NENs)患者的临床资料进行回顾性分析,探讨其临床及病理特点、诊疗方法及影响预后的因素。以期进一步加强对GI-NENs的认识,提高诊断及鉴别诊断的能力并了解其预后。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

2013年3月至2020年3月在内蒙古医科大学附属医院经胃肠镜检查发现、经病理及免疫组化确诊,随后进行内镜下或外科手术的GI-NENs患者,剔除病史资料不完整或失访者,共92例。纳入资料包括:患者年龄,性别,临床表现,恶性肿瘤疾

病史、肿瘤大小、发病部位、浸润深度、肿瘤分级、治疗及预后等。以内镜切除肿物或最终手术切除后病理检查结果为病理分析资料。预后情况通过患者返院复查及电话随访获得,以2021年6月1日为截止日期。

1.2 病理分级标准

按照2020年我国最新的胃肠胰神经内分泌肿瘤病理分级和分类标准^[1],以核分裂象计数和(或)Ki-67指数来进行肿瘤分类和分级,分为神经内分泌瘤(NET)和神经内分泌癌(NEC)两大类,神经内分泌瘤分为3级:G1级:核分裂象数为 < 2 个/ 2 mm^2 , Ki-67指数 $< 3\%$ 。G2级:核分裂象数为 $2 \sim 20$ 个/ 2 mm^2 , Ki-67指数 $3\% \sim 20\%$ 。G3级:核分裂象数为 > 20 个/ 2 mm^2 , Ki-67指数 $> 20\%$ 。

1.3 治疗方式

根据GI-NENs的原发部位、大小、浸润深度、转移情况、肿瘤的病理分级及患者基础条件等因素,选择内镜下治疗、外科手术切除、联合治疗等。内镜下治疗包括内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)和内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)。外科手术包括经肛手术和经腹手术。

收稿日期:2021-10-02;修回日期:2022-11-27

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2021LHMS08053)

第一作者:岳宏宇(1983-),女,硕士,副主任医师。研究方向:消化内科疾病的诊治及消化内镜下胃肠道疾病的诊治。

E-mail:yuehongyu@sohu.com

*通信作者:丛春莉,女,硕士,主任医师。研究方向:消化内科疾病的诊治,特别是炎症性肠病和自身免疫性肝病的诊治。

E-mail:congchunlinm@cong.com

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件分析,采用Fisher确切检验法进行比较,采用Log-Rank秩检验法进行单因素生存分析,检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果

性别及年龄构成:共92例患者,其中,男性43例、女性49例,女性略多于男性,男女比例为0.88:1;患者年龄跨度较大,19~79岁,平均年龄50.41岁,其中年龄在60岁以上的有19例(20.7%, 19/92),60岁以下的73例(79.3%, 73/92)。不同性别及年龄组患者GI-NENs的病理分级情况见表1,通过Fisher确切检验法显示,男女患者在病理分级方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同年龄组在病理分级方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

发病部位:本资料显示,发生在胃的NENs共有9例(9.8%, 9/92),十二指肠4例(4.3%, 4/92),小肠1例(1.1%, 1/92),阑尾4例(4.3%, 4/92),直肠74例(80.5%, 74/92),以直肠GI-NENs最多见,其次是胃。不同发病部位GI-NENs的病理分级情况见表1,通过Fisher确切检验法显示,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

临床表现:胃、十二指肠神经内分泌肿瘤患者多表现为腹痛、反酸、烧心等症状。阑尾NENs多以右下腹痛就诊,直肠NENs患者有下腹痛、便血、腹泻等症状,也有面部潮红、反复溃疡等,有些只在体检时发现。92例患者临床表现均为非特异性消化道症状,多在胃肠镜检查时发现,阑尾NENs均在行阑尾手术后经病理证实。

恶性肿瘤病史:共有4例(4.3%, 4/92)患者有恶性肿瘤病史。1例G1级直肠NENs的患者有肝癌病史;1例G1级直肠NENs患者有结肠癌病史;术后1年常规复查结肠镜时确诊;1例G2级十二指肠NENs患者有卵巢癌病史;1例G2级直肠NENs患者有乳腺癌病史,经历过乳腺癌手术及放化疗术。有或无恶性肿瘤病史的患者在病理分级方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

肿瘤大小:参考相关文献资料,本文按GI-NENs的直径,以1 cm、2 cm为界将其分为3组,结果显示,以直径在0~1 cm的小GI-NENs多见,为70例(76.1%, 70/92);其次是直径在1~2 cm者,13例(14.1%, 13/92);直径大于2 cm者相对较少,为9例

(9.8%, 9/92),如表1所示,不同直径GI-NENs的病理分级比例不同,差异有统计学意义($P < 0.05$),肿瘤直径较大者,病理分级较高。

浸润深度:病变局限于黏膜、黏膜下层者76例(82.6%, 76/92),其中,G1级64例、G2级12例、G3级0例。病变达肌层、外膜者16例(17.4%, 16/92),其中,G1级5例、G2级8例、G3级3例。两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。浸润深度达肌层、外膜的GI-NENs患者,病理分级在G2、G3者多见。

转移情况:有7例(7.6%, 7/92)患者发生了远处器官或淋巴结转移,其中G1级1例、G2级3例、G3级3例。未发生转移的85(92.4%, 85/92)例患者中,G1级68例、G2级17例、G3级0例。两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。发生转移的GI-NENs患者G2、G3级比例较高,如表1所示。

治疗:共有44例(47.8%, 44/92)患者经内镜下治疗,其中,G1级40例、G2级4例、G3级0例。48例(52.2%, 48/92)经外科手术治疗,G1级29例、G2级16例、G3级3例。

表1 92例胃肠神经内分泌肿瘤病理分级与临床资料的分析

项目	G1级 (n=69)	G2级 (n=20)	G3级 (n=3)	χ^2	P
性别				3.982	0.137
男(n=43)	34	9	0		
女(n=49)	35	11	3		
年龄				1.699	0.428
>60岁(n=19)	12	6	1		
≤60岁(n=73)	57	14	2		
部位				13.584	0.093
胃(n=9)	5	4	0		
十二指肠(n=4)	1	3	0		
小肠(n=1)	0	1	0		
阑尾(n=4)	3	1	0		
直肠(n=74)	60	11	3		
癌症病史				1.799	0.407
有(n=4)	2	2	0		
无(n=88)	67	18	3		
直径(cm)				22.603	<0.001
0~1(n=70)	60	10	0		
1~2(n=13)	7	5	1		
>2(n=9)	2	5	2		
浸润深度				22.219	<0.001
黏膜、黏膜下层 (n=76)	64	12	0		
肌层、外膜(n=16)	5	8	3		
转移				22.154	<0.001
有(n=7)	1	3	3		
无(n=85)	68	17	0		
死亡与否				8.953	0.011
存活(n=84)	66	17	1		
死亡(n=8)	3	3	2		

采用Fisher检验法。

2.2 影响GI-NENs预后的单因素分析结果

92例GI-NENs患者随访时间为疾病确诊至2020年6月,为8~96个月,采用KM法计算中位随访时间53个月。在随访期间,有8例(8.7%,8/92)死亡,其中G1级死亡3例,1例死于肝癌,另外2例分别死于心血管病和慢性阻塞性肺病;G2级死亡3例;G3级死亡2例。两组均死于本病恶化或复发转移。采用寿命表计算1年、3年、5年生存率分别是95%、94%、94%。对随访数据结合临床病症采用Log-Rank秩检验法进行单因素分析,发现GI-NENs的发病部位、肿瘤分级、大小、浸润深度、转移、治疗与生存期相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2、图1-图3)。

表2 影响92例胃肠神经内分泌肿瘤生存率的单因素分析

项目	例数	χ^2	P
性别	男 43 女 49	1.366	0.243
年龄	60岁以上 19 60岁以下 73	0.000034	0.995
发病部位	胃 9 十二指肠 4 小肠 1 阑尾 4 直肠 74	48.155	<0.001
分级	G1 69 G2 20 G3 3	38.065	<0.001
肿瘤大小	0-1 cm 70 1-2 cm 13 > 2 cm 9	23.624	<0.001
浸润深度	黏膜、黏膜下 76 肌层、外膜 16	27.683	<0.001
转移	有 7 无 85	92.045	<0.001
治疗方式	内镜 44 外科手术 48	4.772	0.029

采用Log-Rank 秩检验法。

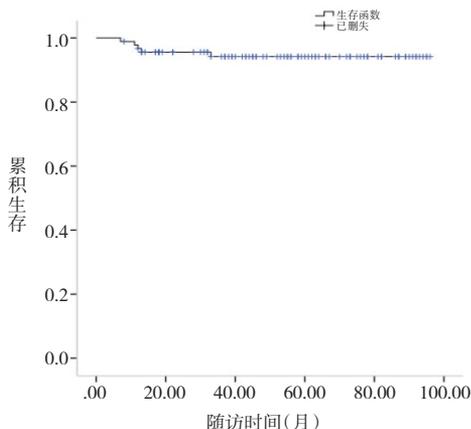


图1 92例胃肠神经内分泌肿瘤患者的生存曲线

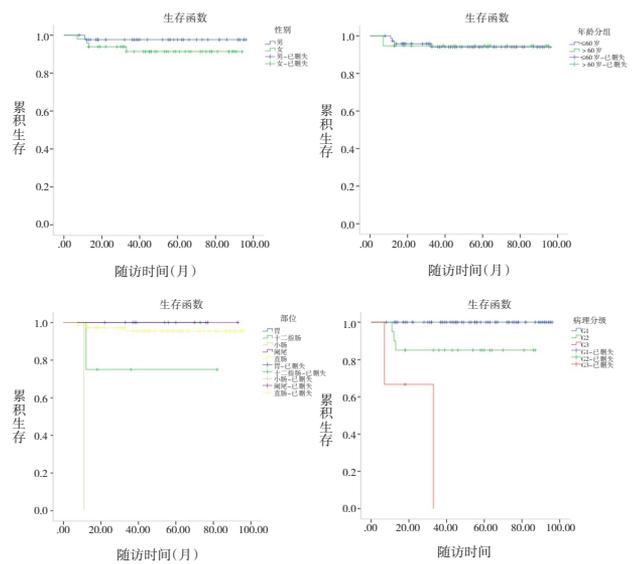


图2 不同性别、年龄、发病部位、病例分级组患者的累积生存率

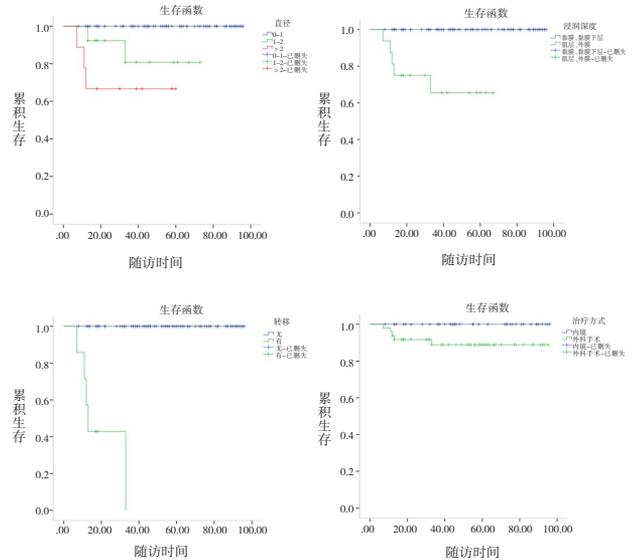


图3 不同肿瘤直径、浸润深度、转移情况,不同治疗方式组患者的累积生存率

3 讨论

神经内分泌肿瘤可以发生在身体的任何部位,其中,胃肠道(gastrointestinaltract, GI)是NENs最常见的发病部位,约占所有神经内分泌肿瘤的一半以上^[2]。资料显示,NENs的发病率逐年升高,近年来,呈倍数增长^[3]。考虑这与消化内镜技术的不断进步、内镜检查在健康体检人群普及胃肠科就诊患者中的广泛开展、组织病理学技术的提高有着密切关系。胃肠道神经内分泌肿瘤生长缓慢,常缺乏特异的临床表现,早期诊断相对较困难。本研究共纳入92例GI-NENs患者,回顾性研究GI-NENs的临床病理特征及其生存分析与预后的相关性。

本研究显示,92例患者中,女性居多,男女比例为0.88:1(43/49),国内文献报道GI-NENs以男性多发^[4],也有少数报道女性多于男性^[5]。GI-NENs的发病与性别无明确意义上的差异。目前,胃肠道神经内分泌肿瘤发病部位、分泌的激素类型与性别的关系的研究较少,尚待大样本及基础性的研究。

GI-NENs可以发生在任何年龄。美国癌症研究所监测流行病学数据显示^[6],平均诊断年龄在60岁左右。有研究报道示^[7],65~69岁是GI-NENs常见的诊断年龄。国内文献报道胃肠胰神经内分泌肿瘤的平均发病年龄为(50.90 ± 12.94)岁^[8]。本研究显示GI-NENs患者年龄跨度比较大,60岁以下患者多,平均年龄小于60岁,最小患病年龄19岁,这与以往研究有所差异,考虑与样本量大小及地区差异有关,但也有报道少年儿童患阑尾类癌案例^[9],故建议在工作中我们也应关注儿童、中青年患者胃肠道神经内分泌肿瘤的诊断及鉴别,力求做到早诊断、早治疗。

文献资料显示,我国胃肠道神经内分泌肿瘤患病部位以直肠多见,如李云龙等^[8]报道,胃肠胰神经内分泌肿瘤好发部位依次是胰腺、直肠、胃体。李变霞等^[5]报道的39例GI-NETs患者中直肠NEN占一半以上,其次是胃、十二指肠。本研究92例GI-NETs患者有74例病灶在直肠,所占比例达80.4%,其次是胃(9.8%),阑尾与十二指肠相当(4.3%),只有1例病变在小肠,与文献接近,但略有差异,需要今后以更大样本的临床资料进行分析。

胃肠道神经内分泌能产生胰高血糖素、胰岛素、胃泌素及促肾上腺皮质激素等5-羟色胺代谢产物或多肽激素,有些激素可以引起相应的临床症状(功能性),有些则没有(无功能性),故临床表现常不典型,尤其是胃的神经内分泌瘤,3种类型的发病机制不同,起源于不同的神经内分泌细胞,而胃的神经内分泌瘤中可能存在miRNA差异性表达^[10]。本研究发现,患者多表现为腹痛、腹泻、便秘或便血等临床症状,而阑尾NENs常常被误诊为阑尾炎^[9],考虑与疾病本身特征有关,同时临床医师对该病认识不足,未搜集到与疾病相关的有鉴别意义的症状体征,影响早期诊断。故胃肠道神经内分泌肿瘤的确诊更多的依赖病理诊断,同时临床医师应加强对该病的认识。

研究表明,GI-NENs病理组织学类型与肿瘤大小、周围组织浸润深度、肿瘤TNM分期、预后等密切相关,同时肿瘤分期是影响预后的独立危险因

素^[11]。本研究显示:不同病理分级肿瘤在患者性别、发病年龄、部位、恶性肿瘤病史等方面比较,差异无统计学意义;不同病理分级在肿瘤的大小(直径)、浸润深度、有无转移、预后等方面的分布不同,差异有统计学意义,病理分级越高,提示预后不良,故病理组织分级对GI-NENs的分期及预后的评估具有重要的参考意义。

采用寿命表计算92例GI-NENs患者的1年、3年、5年生存率分别是95%、94%、94%,结果略高于国内学者的报道^[12],考虑与病例构成的差异有关,本研究病例多为早期发现,少数为进展期,且限于胃肠道,胰腺等的神经内分泌肿瘤未纳入。研究发现,神经内分泌肿瘤的原发部位、大小(直径)、浸润深度、临床分期、病理分级程度等因素影响患者的预后^[13-16]。本文对随访数据结合临床病症采用Log-Rank秩检验法进行单因素分析,发现GI-NENs的发病部位、肿瘤分级、大小、浸润深度、转移情况等与生存期相关。其中,1例小肠GI-NENs因瘤体较大,发现时已出现转移,生存期较短,直肠GI-NENs一般较小,较少出现转移,预后较好。发生在胃肠道不同部位的神经内分泌肿瘤的临床表现、恶性程度、内镜及影像学表现及预后有无差异,尚需进一步研究。

治疗方面:神经内分泌肿瘤的治疗包括消化内镜下切除术、外科手术及化疗。治疗方式的选择以病情及指南共识为依据^[16],亦结合患者意愿及医院的诊治能力。本资料选取的病例在早年以外科手术治疗为主,近年来随着内镜技术的不断进步,内镜治疗逐渐占主导。内镜治疗、外科手术治疗与生存率的单因素分析显示,治疗方式影响生存期,考虑选择外科手术患者的多为肿瘤较大、浸润深度较深或无法行根治手术等的进展期患者,上述因素直接影响预后。

综上所述,本研究发现胃肠道神经内分泌肿瘤的发病年龄跨度较大,不乏青少年发病者,存在一定的误诊率,应引起足够重视;该病临床表现不典型,考虑除了与疾病本身的特征有关之外,还存在医师在临床工作中,追问病史及体格检查等无针对性等问题,值得反思;GI-NENs发病部位以直肠最为多见,多为黏膜、黏膜下层病变,较少浸润至肌层及以下,较少转移;不同病理分级在肿瘤的大小(直径)、浸润深度、有无转移、预后等方面的分布不同,分级越高,提示预后不佳。GI-NENs的1年、3年、5年生存率可达90%以上,肿瘤的发病部位、肿瘤分级、大小、浸润深度、转移、治疗影响患者的预后生

存。因此,提高对该病的认识,包括对临床表现、内镜下特点的早期识别能力,尽早诊治,可以明显改善患者预后。

参考文献

[1]中华医学会病理学分会消化病学组,2020年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组.中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2020版)[J].中华病理学杂志,2021,50(1):14-20

[2]Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the united states[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(10):1335-1342

[3]Toshihiko M, Tetsuhide I, Izumi K, et al.Recent epidemiology of patients with gastro- entero- pancreatic neuroendocrine neoplasms(GEP- NEN) in Japan: a population-based study[J]. BMC cancer, 2020, 20(1):1104

[4]刘万鲁,李永柏,丁杰,等.胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊治分析[J].贵阳中医学院学报,2019,41(6):31-37

[5]李变霞,陈鑫,郑忠青,等.39例胃肠神经内分泌肿瘤经内镜黏膜下剥离术的治疗效果评价[J].中国肿瘤临床,2018,45(12):623-627

[6]Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2011, 40(1):1-18

[7]Cao LL, Lu J, Lin JX, et al. Incidence and survival trends for gastric neuroendocrine neoplasms:an analysis of 3523 patients

in the SEER database[J]. European Journal of Surgical Oncology, 2018, 44(10):1628-1633

[8]李云龙,杜正华,张慧敏,等.胃肠胰神经内分泌肿瘤临床治疗及预后分析[J].临床外科杂志,2022,30(2):166-170

[9]贾坤,张静,刘娟.儿童阑尾经典型类癌1例[J].中国介入影像与治疗学,2020,17(1):26

[10]岳宏宇,陈平,丛春莉,等.miRNA在胃癌的发病机制及诊治方面的研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(3):325-328

[11]李景南,徐天铭.胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断进展[J].中华消化杂志,2019,39(8):505-507

[12]蒋磊,刘弋.97例胃肠胰神经内分泌肿瘤临床特征与预后分析[J].中华疾病控制杂志,2017,21(8):830-834

[13]Xu JM, Shen L, Zhou ZW, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET ep: a Randomised, double blind, placebo controlled, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(11):1500-1512

[14]Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020[J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(8):791-807

[15]Pavel M, Oberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms:ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and followup[J]. Ann Oncol, 2020, 31(7):844-860

[16]中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组.胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州)[J].中华消化杂志,2021,41(2):76-77

(上接第528页)

参考文献

[1]Paulina T, Kai K, Janusz B. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD) [J].Biogerontology, 2013,14(5):461-482

[2]WHO Prevention of Blindness and Visual Impairment; Priority Eye Diseases. Available online: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index8.html>,2020-06-30.

[3]Patel AK, Hackam AS.Toll like receptor 3 (TLR3) protects retinal pigmented epithelium (PPE) cells from oxidative stress through a STAT3 dependent mechanism[J]. Mol Immunol, 2019, (54):122-131

[4]Guo M, Gao XY, Song HH, et al. Anti-tumor effect of synthetic baicalin-rare earth metal complex drugs on SMMC-7721 cells [J]. Environ Geochem Health, 2020, 42:3851-3864

[5]李兰根. Sirt1及STAT3保护视网膜色素上皮细胞抗氧化应激作用的实验研究[D].武汉:武汉大学,2015

[6]Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, et al. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview[J]. Indian Clin Biochem, 2017, 28(4):314-328

[7]Yllidirim Z, Ucgun NI, Yllidirim F. The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration [J]. Clinics, 2018, 66(5):743-746

[8]李兰根, 伟伟, 张艳梅. SIRT1视网膜色素上皮细胞氧化应激作用的实验研究[J].山东大学耳鼻喉眼学报, 2015, 29(6):56-63

[9]李兰根, 伟伟, 张艳梅. H₂O₂及 ox-LDL 诱导视网膜色素上皮细胞氧化应激作用的观察[J].内蒙古医科大学学报, 2015, 37(6):525-529