

胃神经内分泌瘤的临床诊治及预后情况

杨 洋, 李良庆, 郑建涛, 陈 群, 王 密

杨洋, 李良庆, 郑建涛, 陈群, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科一区 福建省福州市 350005
王密, 福建医科大学附属第一医院病理科 福建省福州市 350005

杨洋, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤和内镜诊治的研究。

作者贡献分布: 杨洋负责对研究的总体设计、分析并起草文章; 李良庆对文章的重要知识内容进行修改; 郑建涛与陈群对原始病例数据的获得做出贡献; 王密负责病例的病理确诊分类。

通讯作者: 李良庆, 主任医师, 350005, 福建省福州市茶中路20号, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科一区. lqli@msn.com

电话: 0591-87989999

收稿日期: 2014-06-11 修回日期: 2014-06-23

接受日期: 2014-07-05 在线出版日期: 2014-09-08

Diagnosis, treatment and prognosis of gastric neuroendocrine carcinoma

Yang Yang, Liang-Qing Li, Jian-Tao Zheng, Qun Chen, Mi Wang

Yang Yang, Liang-Qing Li, Jian-Tao Zheng, Qun Chen, First Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Mi Wang, Pathology Department, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Correspondence to: Liang-Qing Li, Professor, First Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. lqli@msn.com

Received: 2014-06-11 Revised: 2014-06-23

Accepted: 2014-07-05 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To evaluate the therapeutic effects, treatment strategies, clinicopathologic features, and prognosis of gastric-neuroendocrine carcinoma (G-NEC).

METHODS: According to the 2010 World Health Organization (WHO) classification of NEC, clinical data for 44 patients with G-NEC were analyzed retrospectively, including treatment methods, pathological features and prognosis.

RESULTS: All the 44 patients were followed. The median survival of these patients was 23.5 mo, and the overall 1-, 3- and 5-year survival rates were 70.8%, 25.3% and 12.0%, respectively.

Univariate analysis showed that age, gender, tumor size, and tumor location were not correlated with prognosis, but surgical procedure, invasive depth, lymph node and distant metastases were significantly correlated with prognosis.

CONCLUSION: G-NEC has a high recurrence rate and poor prognosis. The prognosis depends on multiple factors such as carcinoma infiltration and metastasis and surgical treatment. Multidisciplinary treatment should be given in these cases.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neuroendocrine carcinoma; Prognosis

Yang Y, Li LQ, Zheng JT, Chen Q, Wang M. Diagnosis, treatment and prognosis of gastric neuroendocrine carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3831-3834 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3831.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3831>

摘要

目的: 研究胃神经内分泌瘤(gastric-neuroendocrine carcinoma, G-NEC)的临床病理、治疗方法及预后, 探讨其临床合理选择。

方法: 根据2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)新分类, 回顾性总结44例经病理诊断为G-NEC的患者临床资料, 分析其组织病理学特点、临床治疗方式、预后因素等。

结果: 44例患者均获得随访, 中位生存时间为23.5 mo, 1、3、5年生存率分别为70.8%、25.3%、12.0%。统计分析显示, 患者的性别、年龄和肿瘤的部位、大小与患者的预后无关, 肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处转移和手术方式与患者的预后相关。

结论: G-NEC恶性程度高, 预后受肿瘤浸润深度、转移情况、手术方式等多因素影响, 需加强多学科治疗。

背景资料

神经内分泌肿瘤是一种特殊类型的恶性肿瘤, 在临床上极为少见。其中胃神经内分泌瘤(gastric-neuroendocrine carcinoma, G-NEC)的发病率逐年增加。有关该病的手术方式、化疗以及生物治疗各方报道不多, 尤其对预后随访的研究较少, 且存在一定的争议。

同行评议者

姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科

相关报道
国内董锐增、冯强发表了相关文章,侧重手术方面,Moertel等研究了该病的化疗影响,PROMID研究是关于生长抑素类似物治疗,本文则根据最新WHO 2010诊断标准,总结以上多学科综合治疗对G-NEC预后的影响。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 神经内分泌癌; 预后

核心提示: 本文通过回顾性分析44例胃神经内分泌癌(gastric-neuroendocrine carcinoma, G-NEC)患者临床诊治及预后随访资料,得出G-NEC由于缺乏特异性临床症状,并且恶性程度高,极易发生脉管内癌栓、淋巴结转移、肝肺转移,预后较差。因此,早期诊断、规范的根治手术和术后的个体化综合治疗,仍需进一步加强。

杨洋, 李良庆, 郑建涛, 陈群, 王密. 胃神经内分泌癌的临床诊治及预后情况. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3831-3834
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3831.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3831>

0 引言

神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)是一种特殊类型的恶性肿瘤,起源于类肠嗜银细胞,间或含有分泌5-羟色胺、生长抑素、生长素等其他细胞,在临床上极为少见,发生率占胃肠道恶性肿瘤的0.4%-1.8%^[1]。随着内镜技术、放射影像的进步和病理诊断的规范,其中胃神经内分泌癌(gastric-neuroendocrine carcinoma, G-NEC)的发病率逐年增加,文献报道发病率从1/10万^[2]增至5/10万^[3]。现回顾性分析福建医科大学附属第一医院2005-08/2012-06收治的44例G-NEC患者临床诊治及预后随访资料,并结合相关文献探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 收集福建医科大学附属第一医院2005-08/2012-06诊治的G-NEC患者44例,其中男性30例,女性14例,年龄40-78岁,平均年龄63.6岁±6.6岁,≤60岁16例, >60岁28例。入组患者需要排除:(1)术前合并其他肿瘤或严重内科疾病;(2)术后出现严重并发症和围手术期死亡。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 按照2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)神经内分泌肿瘤分类最新标准,对入组患者的病理标本重新进行确诊、分级和分期。通过镜下形态学观察以及神经内分泌肿瘤标志物,包括嗜铬颗粒蛋白A(chromogranin A, CGA)、突触素(synaptophysin, SYN)、神经元特异性烯醇化酶(neuro specific enolase, NSE)和CD56等免疫组织化学染色结果,确诊为NEC。

1.2.2 临床治疗: 手术方式根据肿瘤部位、大小及侵犯范围、是否转移选择手术方式包括根治性切除(含联合脏器切除)、姑息性手术(含短路手术及单纯活检)。根治术后部分患者采用化疗(奥沙利铂或其他铂类+希罗达或氟尿嘧啶)以及应用生物治疗(长效或短效生长抑素类)。

1.2.3 预后和随访: 生存指标包括1年、3年、5年生存率(%),中位生存时间(median overall survival, mOS)。手术结束后通过住院化疗、门诊复查结合电话随访,截止于2014-06或患者死亡。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件包。应用Kaplan-Meier法描绘生存曲线和计算生存率,并用Log-rank法对预后单因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学情况 CGA阳性率90.9%, SYN阳性率86.4%, NSE阳性率79.5%, CD56阳性率81.8%。

2.2 临床病理 肿瘤部位: 贲门胃底17例,胃体15例,胃窦幽门12例,无2个部位及以上病例。肿瘤最大直径: <2 cm有9例, 2-5 cm有20例, >5 cm有15例,均为单发病灶。原发肿瘤浸润深度: 黏膜层和肌层18例,浆膜和浆膜外26例。有淋巴结转移30例,远处转移6例(包括肝、肺、卵巢、盆腔等)。

2.3 治疗方法 根治性切除31例,其中联合脏器切除3例、近端胃10例、远端胃8例、全胃10例;姑息性手术13例,其中姑息性切除8例,短路手术及单纯活检5例。根治术后采用化疗20例,未化疗11例;根治术后应用生物治疗8例,未应用23例。

2.4 入组患者预后情况 44例患者均获得随访(图1),44例患者的mOS为23.5 mo,1年、3年、5年生存率分别为70.8%、25.3%、12.0%。患者的性别、年龄和肿瘤的部位、大小与患者的预后无关,而肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、是否远处转移的患者之间预后比较,差异有统计学意义(表1)。根治手术患者的mOS明显高于姑息手术,但辅助化疗和生物治疗对患者预后无影响(表2)。

3 讨论

神经内分泌细胞广泛分布于人体,过去认为神经内分泌肿瘤罕见,但随着对该类肿瘤认识水平的提高,发现这类肿瘤并非少见,以胃肠、

表 1 G-NEC临床病理与预后分析

临床病理	n	mOS	P值
性别(男/女)	30/14	22/26	0.334
年龄(岁)			0.475
60	16	21	
>60	28	24	
肿瘤大小(cm)			0.102
<2	9	29	
2-5	20	23	
>5	15	20	
肿瘤部位			0.269
贲门胃底	17	22	
胃体	15	22	
胃窦幽门	12	27	
浸润深度			0.012
黏膜层和肌层	18	36	
浆膜和浆膜外	26	15	
淋巴结转移			0.019
有	30	17	
无	14	37	
远处转移			0.008
有	6	9	
无	38	26	

mOS: 中位生存时间; G-NEC: 胃神经内分泌癌.

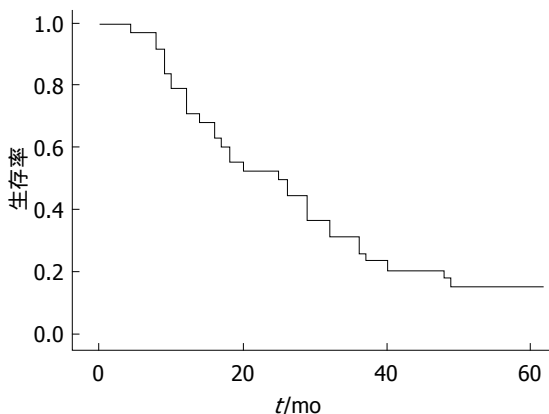


图 1 44例胃神经内分泌癌患者生存曲线.

胰腺发病相对较多^[4]. 以往定义较为混乱, 最新WHO 2010的分级^[5]根据Ki-67指数及核分裂象, 目前分为: (1)神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET), 一级G1、二级G2; (2)NEC, 包括小细胞癌、大细胞癌; (3)混合腺神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinoma, MANEC); (4)增生性和肿瘤前病变(hyperplastic and preneoplastic lesions). 其中G-NEC的患者, 临床表现主要以不典型的上消化道症状以及消瘦、贫血等

表 2 G-NEC治疗方法与预后分析

治疗方法	n	mOS	P值
手术方式			0.001
根治手术	31	30	
姑息手术	13	10	
根治术后			0.087
有辅助化疗	20	34	
无辅助化疗	11	23	
有生物治疗	8	32	0.192
无生物治疗	23	29	

mOS: 中位生存时间; G-NEC: 胃神经内分泌癌.

全身症状为主, 部分可引起皮肤潮红瘙痒、心悸气促等类癌综合征. 男性发病率较高, 其肿瘤体积往往较大, 常贯穿至浆膜层, 容易侵犯周围脏器, 24%-55%的患者可发生远处转移, 5年生存率<50%, 是否存在转移为其独立的预后因素, 局部转移者的5年生存率为29.9%, 远处转移者仅为10.0%^[6]. 本研究的病例, 其mOS为23.5 mo, 1年、3年、5年生存率分别为70.8%、25.3%、12.0%, 与之较为接近. G-NEC在内镜、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等表现上与一般胃肿瘤相似, 确诊主要靠病理及免疫组织化学. 内镜检查是必不可少的, 但本资料显示内镜术前误诊率(23/44)约52.3%, 因此对可疑病变应多处活检, 并加以嗜银染色和免疫组织化学染色(包括CGA、SYN等), 是鉴别NEC的重要手段. 而超声内镜、增强CT对肿瘤浸润深度、淋巴结转移的术前评估是十分重要的.

本研究提示患者的性别、年龄和肿瘤的部位、大小不影响患者的预后, 但既往有研究结果显示^[7]性别是影响该类患者预后的重要因素, 女性患者的存活率高于男性, 这可能与性激素对免疫细胞的作用及炎症因子的释放有关. 也有研究认为^[8]肿瘤大小与预后密切相关, 肿瘤直径>2 cm的病例发生淋巴结及远处转移的概率显著高于<2 cm的肿瘤. 这可能是因为肿瘤进展体积更大, 更容易突破浆膜层侵犯胃周组织, 从而更容易发生淋巴结转移、血行转移. 因此患者性别、肿瘤大小对G-NEC预后的预测有待于进一步的大样本研究. 本结果显示肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、是否远处转移都明显影响患者的生存预后, 多数研究^[7-10]同样证明, 肿瘤分期是影响G-NEC预后的重要因素. 按照Rindi等^[2]推荐的前肠神经内分泌肿瘤的最新

应用要点

本文研究了G-NEC的预后相关因素包括肿瘤部位、大小、浸润深度、转移情况、手术方式和内科治疗等, 拟探讨其临床治疗的合理选择, 由于病例数有限, 部分结果仍需要大样本证实.

同行评价
本文回顾性分析了G-NEC的临床资料,对临床医生认识并重视该疾病的早期发现和治疗有实际意义。

TNM标准,肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、是否远处转移均是其中的重要分期参考指标。

本研究提示患者生存期与肿瘤根治情况密切相关,根治手术和姑息手术患者的mOS分别为30、10 mo.董锐增等^[11]、冯强等^[12]等研究单因素及多因素分析均表明根治手术组患者的生存率明显优于姑息手术组。手术是G-NEC的主要治疗手段,手术原则应根据原发肿瘤的大小、部位、浸润程度、淋巴结受累及有无肝脏等远处转移来决定术式,由于NEC恶性程度高,淋巴结转移多,本研究转移率达到68.2%(30/44),故一般同胃癌行胃周淋巴结清扫术。而本结果显示术后辅助化疗效果不理想,这可能与化疗方案选择的具体药物有关。由于既往对G-NEC病理特点认识不足,本研究患者均采用经典的腺癌敏感化疗方案。而Moertel等^[13]分析了顺铂联合依托泊苷治疗转移性神经内分泌肿瘤的疗效,发现对患者的有效率达67%,中位无进展生存时间为8 mo.而生物治疗是否影响G-NEC预后尚无定论,对常规化疗效果差且生长抑素受体阳性的患者,可考虑采用生长抑素治疗,具体剂量和疗程各方报道不一。来自德国的PROMID研究^[14],证实了长效奥曲肽能抑制高分化的转移性神经内分泌肿瘤的增长。同样由于总样本量偏小的不足,本研究未能证实生长抑素治疗与预后的相关性。

G-NEC由于缺乏特异性临床症状,容易误诊,并且恶性程度高,极易发生脉管内癌栓、淋巴结转移、肝肺转移,预后较差^[15]。因此早期诊断、规范的根治手术、术后的多学科综合治疗仍需进一步加强。

4 参考文献

- 1 蒋建霞,施瑞华,林琳. 消化系统神经内分泌癌及文献分析209例. 世界华人消化杂志 2007; 15: 421-426
- 2 Rindi G, Bordi C, Rappell S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-172 [PMID: 8661813 DOI: 10.1007/s002689900026]
- 3 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

- 4 Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blankmeester C, Chao R, Ruzsniawski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513 [PMID: 21306237 DOI: 10.1056/NEJMoa1003825]
- 5 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon France: IARC Press, 2010: 13-14
- 6 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18, vii [PMID: 21349409 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.005]
- 7 Kulke MH. Are neuroendocrine tumors going mainstream? *J Clin Oncol* 2013; 31: 404-405 [PMID: 23248246 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3884]
- 8 Saund MS, Al Natour RH, Sharma AM, Huang Q, Boosalis VA, Gold JS. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2826-2832 [PMID: 21455598 DOI: 10.1245/s10434-011-1652-0]
- 9 Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelman S, Krause BJ, Schümichen C, Bengel FM, Knapp WH, Bartenstein P, Biersack HJ, Plöckinger U, Schwartz-Fuchs S, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multi-institutional cancer registry. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 457-465 [PMID: 22918775 DOI: 10.1007/978-3-642-27994-2_25]
- 10 Kubota T, Ohyama S, Hiki N, Nunobe S, Yamamoto N, Yamaguchi T. Endocrine carcinoma of the stomach: clinicopathological analysis of 27 surgically treated cases in a single institute. *Gastric Cancer* 2012; 15: 323-330 [PMID: 22252152 DOI: 10.1007/s10120-011-0122-5]
- 11 董锐增,师英强,叶延伟,傅红,赵广法. 23例胃低分化神经内分泌癌的临床病理特点和预后分析. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 583-586
- 12 冯强,郑朝旭,冯晓莉,毕建军. 胃神经内分泌肿瘤临床病理特点预后分析. 中国普通外科杂志 2012; 21: 704-708
- 13 Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227-232 [PMID: 1712661]
- 14 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-4663 [PMID: 19704057]
- 15 李剑昂,韩序,方圆,赵婧,纪元,楼文晖,许雪峰. 胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及根治性手术后预后分析. 中国实用外科杂志 2013; 33: 866-870

编辑 郭鹏 电编 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

