

论著·临床研究

113例直肠神经内分泌肿瘤的临床病理观察

郑楚伊¹, 施永恒¹, 刘强¹, 陈晓宇²

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院病理科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科, 上海 200127

[摘要] 目的·探讨直肠神经内分泌肿瘤(rectal neuroendocrine neoplasms, R-NENs)的临床病理特征、诊断要点和预后。方法·回顾性分析2008年1月至2017年6月上海交通大学医学院附属仁济医院113例R-NENs患者的临床资料,进行临床病理特征及预后分析。取患者的R-NENs组织标本,行苏木精-伊红染色,并通过免疫组织化学法检测突触素(synapsin, Syn)、神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, CD56)、嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)的表达。**结果**·在113例R-NENs患者中,男性59例,女性54例;年龄25~83(52.3±13.3)岁。R-NENs的临床表现不明显,主要为排便习惯改变(21.3%)、腹痛(8.9%)和肛门症状(6.2%),其中63.7%的临床表现在常规体检时发现。病理学分级为G1、G2、G3级的患者分别占79.6%、11.5%、8.8%。免疫组织化学染色结果显示,Syn的阳性率为94.7%,CD56的阳性率为80.9%,CgA的阳性率为48.6%。截至2017年11月,患者中位生存时间为33.10(0.40~114.67)个月;1年、3年和5年生存率分别为93.8%、90.0%和85.9%。患者的病理学分级、肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移或远处转移、肿瘤大小及年龄均与预后相关。**结论**·大部分R-NENs为低度恶性肿瘤,临床表现缺乏特异性,总体预后良好。

[关键词] 神经内分泌肿瘤; 直肠; 病理特征; 预后**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.03.014 **[中图分类号]** R735.37 **[文献标志码]** A

Clinicopathological observation of 113 cases of rectal neuroendocrine neoplasms

ZHENG Chu-yi¹, SHI Yong-heng¹, LIU Qiang¹, CHEN Xiao-yu²

1. Department of Pathology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] Objective·To investigate the clinicopathological features, diagnosis and prognosis of rectal neuroendocrine neoplasms (R-NENs). Methods·The clinical data of 113 cases of R-NENs, from January 2008 to June 2017, were collected in Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, and the clinicopathological features and prognostic factors were retrospectively analyzed. The expression of synapsin (Syn), neural cell adhesion molecule (CD56), and chromogranin A (CgA) were observed by immunohistochemistry in the R-NENs specimens. The specimens were also observed after hematoxylin-eosin staining. Results·In 113 cases of R-NENs, there were 59 males and 54 females, and their ages ranged from 25 to 83 with an average age of (52.3±13.3) years old. All the patients had no obvious clinical manifestations. The main symptoms included changes in bowel habits (21.3%), abdominal pain (8.9%) and anal symptoms (6.2 %), and 63.7% of cases were found in routine medical examinations. The R-NENs were diagnosed as G1 (79.6%), G2 (11.5%), and G3 (8.8%). Immunohistochemistry results demonstrated that 94.7% of tumors were positive for Syn, 80.9% for CD56, and 48.6% for CgA. Till November 2017, the median survival time was 33.10 months (0.40–114.67 months), with 1-year, 3-year, and 5-year survival rates of 93.8%, 90.0%, and 85.9%, respectively. The pathological grade, depth of tumor invasion, lymph node metastasis or distant metastasis, tumor size, and age were all associated with prognosis of patients with R-NENs. Conclusion·Most of R-NENs are low-grade malignant tumors with good overall prognosis and have a lack of specificity in clinical manifestations.

[Key words] neuroendocrine neoplasms; rectum; pathological feature; prognosis

神经内分泌肿瘤是一类起源于干细胞且具有神经内分泌标志物,能够产生生物活性胺或者多肽激素的肿瘤,可发生于全身多种器官和组织;神经内分泌肿瘤包括神经内分泌瘤、神经内分泌癌和混合性腺神经内分泌癌。直肠是消化道神经内分泌肿瘤的好发部位之一^[1]。直肠神经内分泌肿瘤(rectal neuroendocrine neoplasms, R-NENs)占所有胃肠道神经内分泌肿瘤的10%~20%^[2],且发病率与患

病率均呈明显上升趋势,可能与影像学、病理诊断学水平的提高以及结直肠镜筛查的广泛推广及应用密切相关。本研究对113例R-NENs患者的临床资料进行回顾性分析,并结合2010年第4版《消化系统肿瘤WHO分类》^[3]及《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版)》^[1]对其进行分级,探讨其临床病理学特征和预后特点,以进一步提高对R-NENs的认识。

[作者简介] 郑楚伊(1993—),女,硕士生;电子信箱:18221813214@163.com。

[通信作者] 陈晓宇,电子信箱:xiaoyu@sh163.net。



1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2008年1月至2017年6月在上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科或胃肠外科就诊的113例R-NENs患者作为研究对象。

收集患者年龄、性别、临床症状,是否伴有胃、结直肠消化道或其他系统疾病,肿瘤最大径,肿瘤距齿状线位置,病理学分级,免疫表型和预后等临床及病理资料。随访记录主要通过电话询问以及从病房门诊记录中获得。纳入标准:①穿刺活检标本、经内镜切除或者手术切除标本。②病理学检查证实为R-NENs。③组织蜡块保存完好。排除标准:在随访时间内合并其他恶性肿瘤或因为其他疾病及意外死亡。

1.2 方法

1.2.1 病理学检查 取穿刺活检标本5例、经内镜切除或手术切除标本108例,4%中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,制备成4 μm 厚度切片。苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H-E)染色,光镜观察。采用Envision二步法进行免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色。检测对象包括神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, CD56)、突触素(synapsin, Syn)、嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)及细胞增殖标志物Ki-67等。所有抗体均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.2.2 IHC结果判读 在至少50个显微镜高倍视野(1个高倍视野=2 mm^2)下对标记染色最强区域计数500~2 000个细胞,计算肿瘤细胞中Ki-67阳性细胞所占比例(即Ki-67指数)。在观察CD56、SYN、CgA的染色结果时,每张切片随机筛选5个视野,分别于高倍视野中观察100个细胞,最终选择500个细胞,分别计算阳性细胞所占比例;参考IHC半定量评分标准,阳性细胞所占百分比<5%时,判定为阴性;百分比≥5%时,判定为阳性。

1.2.3 病理学分级评价标准 参照2010年第4版《消化系统肿瘤WHO分类》^[3]及《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版)》^[1]的病理学分级标准,将R-NENs分为3级:①G1级,低级别,Ki-67指数≤2%,每10个高倍视野中核分裂象数<2个。②G2级,中级别,Ki-67指数≥3%且≤20%,每10个高倍视野中核分裂象数为2~20个。③G3级,高级别,Ki-67指数>20%,每10个高倍视野中核分裂象数>20个。若Ki-67指数与核分裂象数所属分级不一致,则采纳分级较高的

结果。混合型神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinomas, MANECs)属于G3级,主要由腺癌和神经内分泌癌构成(要求每种成分的比例超过整个肿瘤细胞比例的30%),含有鳞癌成分的MANECs较罕见^[3]。

1.3 统计学分析

数据经SPSS 22.0软件分析,定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,定性资料以n(%)表示。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,探讨影响患者预后生存的因素。采用 χ^2 检验分析临床病理资料与预后之间的关系。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理资料

本研究纳入2008年1月—2017年6月检出的113例R-NENs患者。其中2008—2010年检出15例,2011—2013年检出28例,2014—2016年检出48例,2017年1—6月检出22例,发现R-NENs检出例数有明显增高趋势。患者的临床表现无特异性,主要特征为排便习惯改变(24例,21.3%)、腹痛(10例,8.9%)、肛门症状(里急后重、不适或疼痛)(7例,6.2%)。63.7%(72例)的临床表现在常规体检时发现,其中49例通过内镜检查发现,23例通过肛门指诊发现。患者无类癌综合征或家族史。

113例R-NENs患者中男性59例(52.2%),女性54例(47.8%);年龄为25~83(52.3 ± 13.3)岁。男性中,40~50岁年龄段的患者发病率较高(16例,27.1%);女性中,50~60岁年龄段的患者发病率较高(24例,44.4%)。所有肿瘤均为单发肿瘤。肿瘤距齿状线距离为5~15(5.6 ± 2.9)cm,67.6%(48/71)的患者的肿瘤距齿状线距离为≤6cm。肿瘤最大径为0.2~8.0(1.4 ± 1.5)cm;其中,≤1cm者78例,>1cm且<2cm者12例,≥2cm者17例。肿瘤大体形态呈溃疡型10例,隆起型42例,浸润型6例,息肉型55例。

综合核分裂象数和Ki-67指数检测结果,并根据最新组织学分类方法^[1]进行分级,结果如下:G1级79.6%(90/113),G2级11.5%(13/113),G3级8.8%(10/113)。具体见表1。在10例G3级患者中,7例为低分化神经内分泌癌,3例为MANECs;3例MANECs中未出现鳞癌成分且均为大细胞癌亚型。总计共有8例R-NENs患者出现淋巴结转移或者远处转移:其中,1例G2级患者发生远处转移,转移部位为胰腺;4例G3级患者发生远处转移,3例转移部位为肝脏,1例转移部位为阴道。



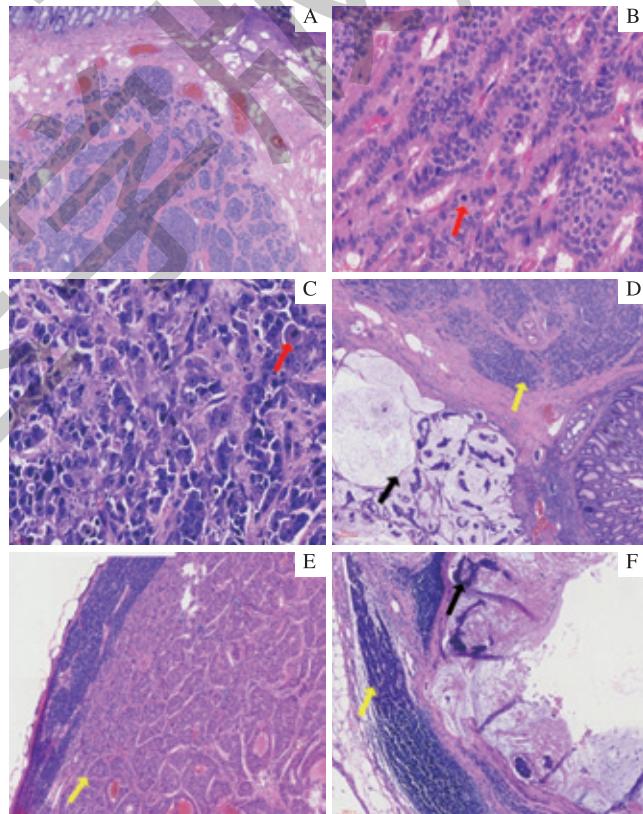
表1 113例R-NENs患者的临床病理特征 [n (%)]
Tab 1 Clinicopathological characteristics of 113 cases of R-NENs [n (%)]

项目	病理学分级		
	G1 (N=90)	G2 (N=13)	G3 (N=10)
性别			
男性	46 (40.7)	7 (6.2)	6 (5.3)
女性	44 (38.9)	6 (5.3)	4 (3.5)
年龄			
≤50岁	43 (38.1)	5 (4.4)	1 (0.9)
>50岁	47 (41.6)	8 (7.1)	9 (8.0)
结局^①			
死亡	0 (0)	2 (1.8)	8 (7.1)
存活	89 (78.8)	10 (8.8)	2 (1.8)
失访	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)
浸润肌层			
是	1 (0.9)	6 (5.3)	10 (8.8)
否	89 (78.8)	7 (6.2)	0 (0)
淋巴结转移或远处转移			
是	0 (0)	1 (0.9)	7 (6.2)
否	90 (79.6)	12 (10.6)	3 (2.7)
肿瘤最大径^②			
≤1 cm	74 (65.5)	4 (3.5)	0 (0)
>1 cm且<2 cm	9 (8.0)	2 (1.8)	1 (0.9)
≥2 cm	7 (6.2)	1 (0.9)	9 (8.0)
肿瘤距齿状线距离^③			
≤6 cm	39 (34.5)	4 (3.5)	5 (4.4)
>6 cm	19 (16.8)	1 (0.9)	3 (2.7)
肿瘤大体形态			
息肉型	51 (45.1)	4 (3.5)	0 (0)
溃疡型	0 (0)	8 (7.1)	2 (1.8)
隆起型	39 (34.5)	1 (0.9)	2 (1.8)
浸润型	0 (0)	0 (0)	6 (5.3)
CD56表达			
阴性	16 (14.2)	3 (2.7)	2 (1.8)
阳性	71 (62.8)	10 (8.8)	8 (7.1)
未知 ^④	3 (2.7)	0 (0)	0 (0)
SYN表达			
阴性	6 (5.3)	0 (0)	0 (0)
阳性	84 (74.3)	13 (11.5)	10 (8.8)
CgA表达			
阴性	49 (43.4)	2 (1.8)	5 (4.4)
阳性	41 (36.3)	7 (6.2)	5 (4.4)
未知 ^⑤	0 (0)	4 (3.5)	0 (0)

注: ^①成功随访111例患者, 2例失访, 均为男性, 分别为G1级和G2级。^②肿瘤最大径明确的患者107例, 缺失6例。^③肿瘤距齿状线距离已知的患者71例, 缺失42例。^④3例G1级因样本组织量过少, 未进行CD56抗体染色。^⑤4例G2级因样本组织量过少, 未进行CgA抗体染色。

2.2 组织学表现

G1级R-NENs的组织学形态呈带状或回旋状排列, 具有管状或宽的菊形团样的不规则梁状排列, 也可为实性巢团或者类器官结构; 肿瘤细胞大小均匀, 核规则, 呈圆形或卵圆形, 染色质粗颗粒状, 核仁不明显, 一般无细胞异型性(图1A)。G2级R-NENs的组织学形态与G1级类似, 呈菊形团样、实性巢团或者类器官结构, 细胞大小较均匀, 呈圆形或卵圆形, 坏死少见, 散在核分裂象(图1B)。G3级R-NENs是低分化神经内分泌肿瘤, 包括小细胞癌和大细胞癌。小细胞癌显示弥漫或巢状生长方式, 由小至中等大小的细胞构成; 小细胞癌的肿瘤细胞似淋巴细胞, 细胞质稀少, 核梭形, 染色质颗粒状, 核分裂象、坏死常见, 可有一些稍大的细胞或者肿瘤细胞出现核仁。大细胞癌的体积大, 其体积常大于3个淋巴细胞, 肿瘤呈器官样、巢状、梁状、菊形团样或栅栏状, 大片状坏死常见(图1C)。MANECs同时具有典型的腺癌和神经内分泌癌的特点。在图1D所示的1例MANECs中, 腺癌约占60%, 神经内分泌癌约占40%。G2级R-NENs淋巴结内见神经内分泌肿瘤转移(图1E); G3级淋巴结可见腺癌和/或低分化神经内分泌肿瘤转移(图1F)。



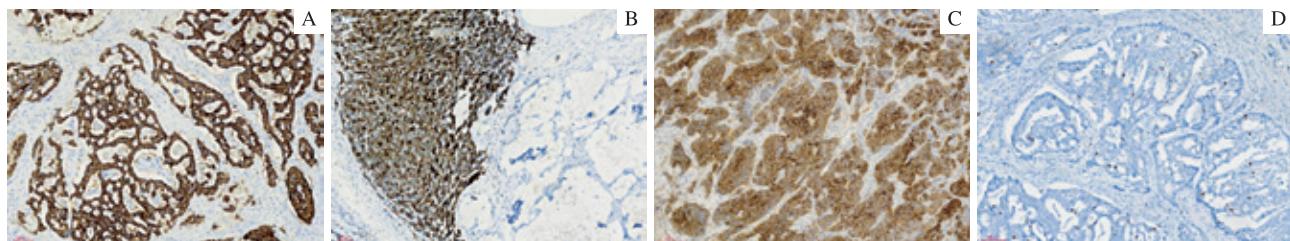
注: A. G1级, ×100; B. G2级, 红色箭头示散在核分裂象, ×400; C. G3级, 红色箭头示核分裂象, ×400; D. MANECs, 黑色箭头示腺癌, 黄色箭头示神经内分泌癌, ×100; E. G2级, 转移淋巴结内黄色箭头示肿瘤转移, ×100; F. MANECs, 转移淋巴结内黑色箭头示腺癌, 黄色箭头示神经内分泌癌, ×100。

图1 R-NENs的组织学特点 (H-E染色)

Fig 1 Histological features of R-NENs (H-E staining)

IHC 染色结果(图2)显示, Syn 和 CgA 定位于细胞质, CD56 定位于细胞膜, Ki-67 定位于细胞核。Syn

的阳性率为 94.7% (107/113), CgA 的阳性率为 48.6% (53/109), CD56 的阳性率为 80.9% (89/110)。



注: A. Syn; B. CgA; C. CD56; D. Ki-67。

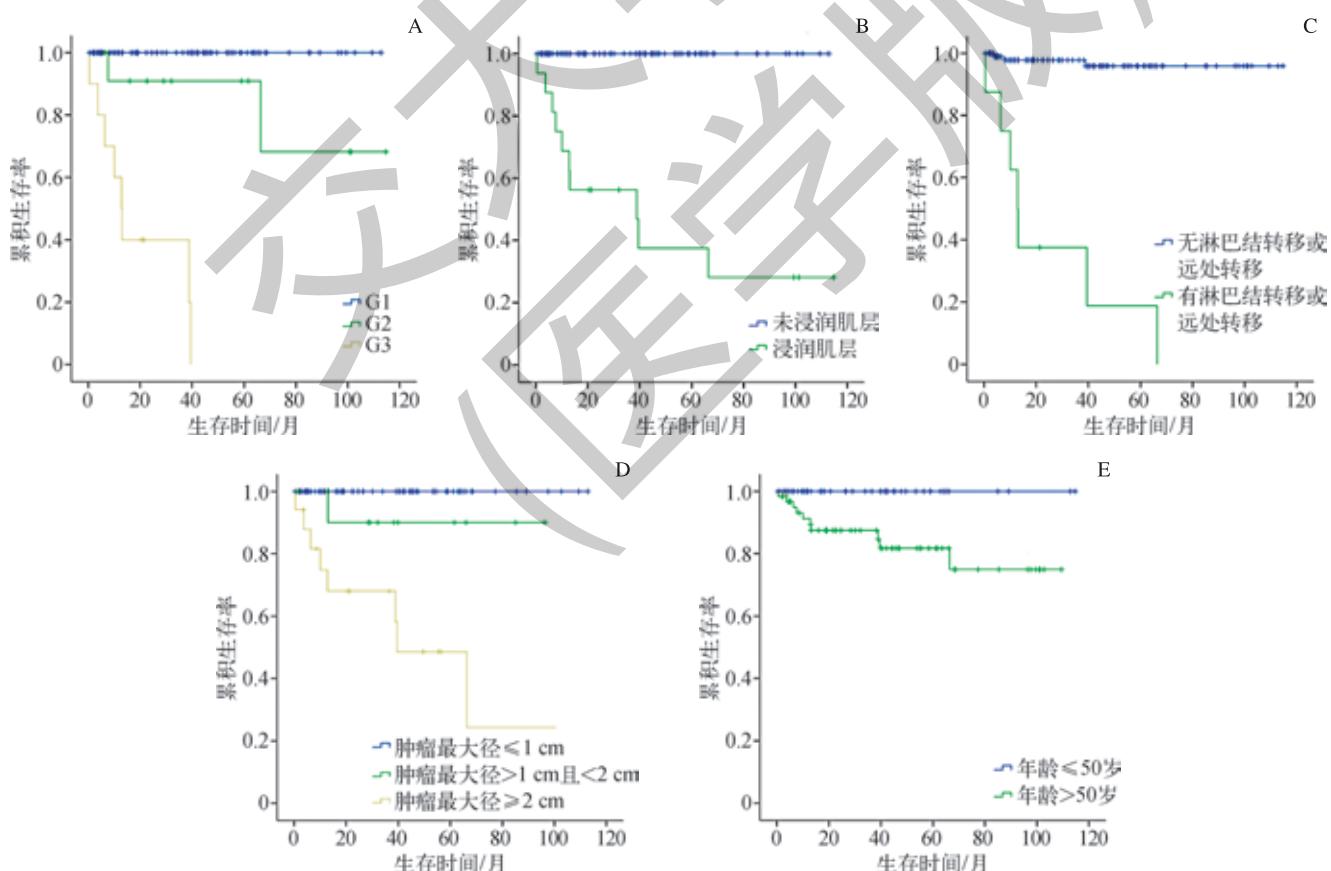
图2 R-NENs 的 IHC 染色结果 ($\times 100$)
Fig 2 IHC results of R-NENs ($\times 100$)

2.3 随访及预后

随访终止时间为 2017 年 11 月, 成功随访 111 例患者, 随访率 98.2%。生存期 0.43 ~ 114.67 个月, 中位生存期 33.10 个月。1 年生存率 93.8%, 3 年生存率 90.0%, 5 年生存率 85.9%。本研究中成功获得随访的 101 例 G1 级和 G2 级患者至随访结束生存率达 98.0%; 10 例 G3 级患者中 7 例死于肿瘤复发或转移, 1 例因手术并发症死

亡, 生存期 0.43 ~ 39.50 个月, 中位生存期 12.85 个月。

采用 Kaplan-Meier 法对 111 例 R-NENs 患者的预后进行单因素分析。结果显示: 病理学分级(图 3A)、肿瘤浸润深度(图 3B)、淋巴结转移或远处转移(图 3C)、肿瘤最大径(图 3D)、年龄(图 3E) 均与预后相关, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 性别、肿瘤距齿状线距离对预后无明显影响, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表 2。



注: A. 病理学分级对预后的影响, 分级越高, 预后越差; B. 肿瘤是否浸润至肌层对预后的影响, 浸润肌层的患者预后更差; C. 淋巴结转移或远处转移对预后的影响, 存在淋巴结转移或远处转移的患者预后更差; D. 肿瘤最大径对预后的影响, 肿块越大的患者预后越差; E. 年龄对预后的影响, 以 50 岁为分界点, 年龄越大, 预后越差。

图3 111 例 R-NENs 肿瘤患者的生存分析

Fig 3 Survival analysis of 111 cases of R-NENs

表2 111例R-NENs患者生存率影响因素的单因素分析 [n (%)]

Tab 2 Univariate analysis of influencing factors of survival rate in 111 patients with R-NENs [n (%)]

项目	总体	存活	死亡	χ^2 值	P 值
性别				0.232	0.631
男	57 (51.3)	52 (46.8)	5 (4.5)		
女	54 (48.6)	49 (44.1)	5 (4.5)		
年龄				6.872	0.009
≤ 50岁	48 (43.2)	48 (43.2)	0 (0)		
> 50岁	63 (56.7)	53 (47.7)	10 (9.0)		
病理学分级				98.108	0.000
G1	89 (80.2)	89 (80.2)	0 (0)		
G2	12 (10.8)	10 (9.0)	2 (1.8)		
G3	10 (9.0)	2 (1.8)	8 (7.2)		
浸润肌层				59.866	0.000
是	16 (14.4)	6 (5.4)	10 (9.0)		
否	95 (85.6)	95 (85.6)	0 (0)		
淋巴结转移或远处转移				72.460	0.000
是	8 (7.2)	0 (0)	8 (7.2)		
否	103 (92.8)	101 (91.0)	2 (1.8)		
肿瘤最大径				41.049	0.000
≤ 1 cm	78 (70.3)	78 (70.3)	0 (0)		
> 1 cm 且 < 2 cm	12 (10.8)	11 (9.9)	1 (0.9)		
≥ 2 cm	17 (15.3)	9 (8.1)	8 (7.2)		
肿瘤距齿状线距离				1.290	0.256
≤ 6 cm	48 (43.2)	45 (40.5)	3 (2.7)		
> 6 cm	23 (20.7)	20 (18.0)	3 (2.7)		

3 讨论

3.1 分类及发展

2010年第4版《消化系统肿瘤WHO分类》^[3]中提到, 神经内分泌肿瘤泛指所有起源于神经内分泌细胞的肿瘤, 并可根据核分裂象和Ki-67指数将其分为3级(G1、G2、G3)。其中G1级和G2级属于高分化神经内分泌肿瘤; G3级属于低分化神经内分泌肿瘤, 也称神经内分泌癌, 包括MANECs^[3]。根据组织胚胎学起源的部位不同, 可将神经内分泌肿瘤分为前肠(支气管、肺、食管到空肠的上部消化道、胰腺)、中肠(回肠与阑尾)及后肠(直肠)3种^[1]。因未发现中肠与后肠来源的R-NENs之间的差异, 2012年欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)建议对R-NENs不再区分中肠与后肠来源的R-NENs^[4]。大部分R-NENs是比较少见的低度恶性肿瘤, 起源于弥散神经内分泌系统。由于R-NENs发病率相对较低, 大型流行病学研究的

难度增加, 此类肿瘤的危险因素大部分还未被发现。2014年的一项回顾性研究^[5]显示: 铁蛋白指标、代谢综合征、较高的胆固醇水平和一级亲属存在癌症家族史与R-NENs的发病率密切相关。近年来, 全球胃肠胰神经内分泌肿瘤发病率逐渐上升, 在美国该病发病率在过去30年内增长了5倍^[6], 其他国家的检出率也呈上升趋势。在所有胃肠胰神经内分泌肿瘤中, R-NENs发病率增幅最大, 小肠神经内分泌肿瘤的增幅最小^[5]。本研究中也发现R-NENs检出例数有明显增高趋势。主要是由于人们对该病的认识提升, 组织学、IHC等病理学方法和CT、MRI等影像学方法的改善, 尤其是内镜和细针穿刺的广泛应用与普及。

3.2 临床病理特征

R-NENs的临床特征无特异性, 表现为排便习惯改变、便血伴疼痛等^[6]。R-NENs多数是无功能性的, 一般不出现类癌综合征^[7]。这是由于肿瘤产生的5-羟色胺在达到全身血液循环之前已被肝脏灭活。类癌综合征常出现在发生



肝转移或其他远处转移的情况时,这时激素能够逃避肝脏代谢作用。但对于R-NENs来说,即便有肝转移也鲜有类癌综合征出现^[8]。本研究中发生肝转移的3例患者中均未观察到类癌综合征。

血清CgA是神经内分泌肿瘤的常用标志物,在空回肠神经内分泌肿瘤患者血清中CgA阳性率可高达90%,但此指标在R-NENs患者尤其是低分化R-NENs中常检测不出^[9-10]。并且大多数R-NENs发病隐匿,肿瘤较小。这对于早期筛查R-NENs造成了一定困难。国外有学者通过对约4000例R-NENs患者的肿瘤最大径进行分析后发现:约80%的R-NENs肿瘤最大径<10mm,15%的R-NENs肿瘤最大径在11~20mm,以及5%的R-NENs肿瘤最大径>20mm^[11]。因此,鉴于R-NENs的以上特点,内镜检查是其一种较为有效的筛查方法。本研究中49例(43.4%)患者经内镜发现可疑病灶,最后通过病理检查明确诊断为R-NENs。

《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版)》提到在对神经内分泌肿瘤进行病理诊断时,IHC结果必须包括Syn和CgA,CD56可作为Syn和CgA的辅助标志物^[11]。Syn是一种存在于神经元突触前囊泡膜上的跨膜糖蛋白;绝大多数神经内分泌肿瘤细胞可弥漫表达Syn,阳性率高于90%^[9]。CgA是神经内分泌颗粒中的酸性糖蛋白,广泛存在于神经元及神经内分泌细胞中,但并非在所有神经内分泌细胞中均有表达,比如大多数结直肠肿瘤和部分阑尾肿瘤不表达CgA。本研究中Syn阳性率94.7%,CgA阳性率48.6%。相比之下,Syn对R-NENs有更高的敏感度;CD56阳性率为80.9%,可以协助诊断R-NENs,提示多种标志物联合应用能提高敏感度。因此,在R-NENs诊断过程中,除进行常规病理学检查外,还应联合使用多种标志物来有效提高诊断率。

3.3 治疗

2012年ENETS建议^[4],对于<1cm的分化较好的R-NENs,若无固有肌层浸润或淋巴结及远处转移,可采用局部切除的治疗方法,如内镜下电凝电切术、内镜下黏膜切除术、内镜下黏膜剥离术、经肛门切除术以及经肛门微创手术。本研究肿瘤最大径≤1cm的78例患者均采用局部切除的治疗方法,且后续均没有接受放射治疗和化学治疗,经随访预后良好,无肿瘤复发和转移。无论内镜治疗方式如何,能否在组织学层面完全切除肿瘤可能与肿瘤大小相关^[12]。对于直径在1~2cm之间的R-NENs,治疗方式的选择上还存在一定的分歧和争议^[13]。建议先进行超声内镜检查,明确肿瘤浸润深度,再决定是否经肛门或内镜下行局部切除^[11]。对于肿瘤最大径>2cm,临床分期为

T3/T4,病理分级为G3或者存在区域淋巴结转移者,治疗方法同直肠腺癌,可考虑全直肠系膜切除的直肠前切除术(或腹会阴联合切除术)^[11]。Li等^[14]报道肿瘤直径>2cm或浸润肌层(临床分期T2)乃至更深,或存在远处转移的患者的生存率更低,可采取更为积极的治疗手段,不应简单使用切除肿瘤的方法进行治疗。对于低分化转移性R-NENs,切除原发灶后患者的总生存期并没有获益^[11]。有学者^[15]指出使用放射治疗和化学治疗与手术获得的长期生存率相似,同时某些新的靶向药物可能适用于转移性高分化神经内分泌肿瘤。

3.4 预后分析

R-NENs的预后相对较好。Modlin等^[16]的研究显示其5年生存率为75.2%~88.3%。2005年美国R-NENs患者5年生存率比过去35年增加了近20%^[17],5年生存率约93%^[18]。对于不存在淋巴结转移、肿瘤直径较小的高分化R-NENs患者,接受规范的内镜切除术后,3年生存率可达100%^[18]。本研究中成功获得随访的101例G1和G2级患者至随访结束生存率可达98.0%,与国内外研究基本符合。而G3级(包括MANECs)由于分化差,具有侵袭性,易发生淋巴结转移和远处转移^[19]。本研究的10例G3级患者中7例死于肿瘤复发或转移,1例因手术并发症死亡,生存期0.43~39.50个月,中位生存期12.85个月,预后较差。

目前认为肿瘤大小是R-NENs最有意义的预后指征。肿瘤直径<1cm的患者,转移率1.7%~3.4%^[20]。本研究8例患者发生转移,转移率为7.1%;其中仅1例(G2级)直径<1cm,其余7例(G3级)直径均>2cm。除了肿瘤大小可影响预后外,年龄、性别、核分裂象、是否浸润肌层及肿块距齿状线距离等因素也对预后有影响^[8]。此外Chi等^[21]发现肿瘤分级为预后的独立因素。Weinstock等^[6]发现肿瘤TNM分期为预后的独立因素。而Chagpar等^[22]则发现肿瘤大小、肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移和远处转移等为影响预后的独立因素。韦耿周等^[23]对442例R-NENs随访显示:分级低、分期低、无淋巴结转移、年龄较小、肿瘤较小患者的生存情况更好。而本研究对111例R-NENs患者的随访结果表明:病理学分级、肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移及远处转移、肿瘤大小及年龄与预后相关,与已报道的研究结果基本相符。

综上所述,本研究中纳入的113例R-NENs患者大部分为低度恶性肿瘤,临床表现无特异性。确诊依赖病理学检查。病理学分级低、肿瘤浸润深度未达到肌层、无淋巴转移及远处转移、肿瘤最大径较小、年龄较小的R-NENs患者的临床预后较好。



参·考·文·献

- [1] 徐建明, 梁后杰, 秦叔达, 等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10): 927-946.
- [2] Godwin JN. Carcinoid tumors. An analysis of 2 837 cases[J]. Cancer, 1975, 36(2): 560-569.
- [3] 李增山, 李青. 2010 年版消化系统肿瘤 WHO 分类解读[J]. 中华病理学杂志, 2011(5): 351-354.
- [4] Caplin M, Sundin A, Nilsson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms[J]. Neuroendocrinology, 2012, 95(2): 88-97.
- [5] Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(3): R153-R163.
- [6] Weinstock B, Ward SC, Harpaz N, et al. Clinical and prognostic features of rectal neuroendocrine tumors[J]. Neuroendocrinology, 2013, 98(3): 180-187.
- [7] Campana D, Ravizza D, Ferolla P, et al. Risk factors of type 1 gastric neuroendocrine neoplasia in patients with chronic atrophic gastritis. A retrospective, multicentre study[J]. Endocrine, 2017, 56(3): 633-638.
- [8] Lin HH, Lin JK, Jiang JK, et al. Clinicopathological analysis of colorectal carcinoid tumors and patient outcomes[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12: 366.
- [9] 杨逸, 盛能全, 阎钧, 等. 93 例胃肠胰神经内分泌肿瘤的回顾性研究 [J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(4): 279-284.
- [10] Koenig A, Krug S, Mueller D, et al. Clinicopathological hallmarks and biomarkers of colorectal neuroendocrine neoplasms[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e188876.
- [11] Basuroy R, Haji A, Ramage JK, et al. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(4): 332-345.
- [12] Kim J, Kim JH, Lee JY, et al. Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumor[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 77.
- [13] Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years[J]. Gut, 2007, 56(6): 863-868.
- [14] Li AF, Hsu CY, Li A, et al. A 35-year retrospective study of carcinoid tumors in Taiwan: differences in distribution with a high probability of associated second primary malignancies[J]. Cancer, 2008, 112(2): 274-283.
- [15] Ramage JK, de Herder WW, Delle FG, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for colorectal neuroendocrine neoplasms[J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(2): 139-143.
- [16] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors[J]. Cancer, 2003, 97(4): 934-959.
- [17] Scherubl H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy[J]. Endoscopy, 2009, 41(2): 162-165.
- [18] McDermott FD, Heeney A, Courtney D, et al. Rectal carcinoids: a systematic review[J]. Surg Endosc, 2014, 28(7): 2020-2026.
- [19] Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum[J]. Dis Colon Rectum, 2004, 47(2): 163-169.
- [20] Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(5): 1735-1743.
- [21] Chi Y, Du F, Zhao H, et al. Characteristics and long-term prognosis of patients with rectal neuroendocrine tumors[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 16252-16257.
- [22] Chagpar R, Chiang YJ, Xing Y, et al. Neuroendocrine tumors of the colon and rectum: prognostic relevance and comparative performance of current staging systems[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(4): 1170-1178.
- [23] 韦耿周, 王玮, 冯兴宇, 等. 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(10): 828-831.

[收稿日期] 2018-10-16

[本文编辑] 崔黎明

学术快讯

上海市妇科肿瘤重点实验室学术委员会会议在上海交通大学医学院附属仁济医院举行

2019 年 3 月 12 日, 上海市妇科肿瘤重点实验室学术委员会会议于上海交通大学医学院附属仁济医院举行。上海市科学技术委员会基地处副处长杨建群、上海交通大学医学院副院长江帆、上海交通大学医学院科技处处长丁健青、上海交通大学医学院附属仁济医院院长李卫平及全体学术委员会委员、实验室学术骨干共同参加。会议由学术委员会主任郎景和院士、仁济医院副院长戴慧莉共同主持。

会上, 李卫平院长致欢迎辞, 充分肯定了上海市妇科肿瘤重点实验室在过去一年所取得的成绩, 从宏观分析了整个上海乃至全国的妇科肿瘤临床和基础科研的发展情况, 并提出更高的要求和目标。杨建群副处长介绍了国家及上海市对重点实验室评估的改革政策。丁健青处长对实验室未来的发展提出期望。上海市妇科肿瘤重点实验室主任狄文教授就 2018 年度实验室建设与运行管理工作进行报告, 回顾了过去一年在妇科肿瘤的基础及临床研究、人才培养等方面取得的成果, 并对 2019 年妇科肿瘤重点实验室的发展规划进行了布局。随后, 各位学术委员会专家围绕实验室研究方向中的多个热点问题进行讨论, 指出了实验室在发展中存在的一些问题, 并提出一系列建设性的意见和建议。郎景和院士对各位专家和领导的建议和意见进行归纳和总结, 并对实验室未来的发展规划提出新的要求。最后, 江帆副院长对上海市妇科肿瘤重点实验室的工作进行点评, 在对实验室工作给予充分肯定的同时表示, 未来将从医学院层面加大对妇科肿瘤重点实验室及其依托单位仁济医院的支持和科研投入。

