

## 177例胃肠神经内分泌肿瘤的临床病理分析

李晓玲<sup>1</sup>,周金钊<sup>1</sup>,王 衡<sup>1</sup>,黄 仲<sup>2</sup> (广东医科大学附属第一医院 1.病理诊断与研究中心;2.肿瘤中心,广东湛江 524001)

**摘要:**目的 分析胃肠神经内分泌肿瘤(GI-NENs)临床病理特点。方法 回顾性分析177例GI-NENs患者临床病理资料。结果 GI-NENs好发于中老年人,直肠(66.7%)、胃是最常见病变部位;直肠和胃底体以高分化神经内分泌瘤-低级别(NET G1)为多,胃窦及贲门、结肠以低分化神经内分泌瘤-高级别(NEC)为多。免疫组化嗜铬粒蛋白A在胃、小肠中表达率高于结直肠( $P<0.05$ );突触素在胃、小肠及结直肠表达率为96.0%(166/173)。消化内镜是GI-NENs检出及治疗的主要手段,本组检出率为91.8%。结论 GI-NENs异质性大,掌握GI-NENs的临床病理特征及分布特点,对临床诊治具有重要意义。

**关键词:** 胃肠道;神经内分泌肿瘤;病理学

中图分类号: R 735

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)03-0357-04

### Clinical and pathological analysis of 177 cases of gastrointestinal neuroendocrine tumors

LI Xiao-ling<sup>1</sup>, ZHOU Jin-zhao<sup>1</sup>, WANG Heng<sup>1</sup>, HUANG Zhong<sup>2</sup>(1.Pathological Diagnosis and Research Center; 2.Cancer Center; Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

**Abstract:** Objective To study the clinicopathologic features of gastrointestinal neuroendocrine tumors (GI-NETs). Methods The clinicopathologic data of 177 patients with GI-NENs were retrospectively analyzed. Results GI-NETs mostly involved middle-aged and elderly cases, and occurred in the rectum (66.7%) and stomach. The well-differentiated NETs were more common in the rectum and gastric fundus, while poorly-differentiated NETs in gastric antrum and cardium and colon. Immunohistochemical stain showed that chromogranin A expression was higher in gastric and intestinal lesions than in colorectal lesions ( $P<0.05$ ), and synaptophysin expression rate in gastric, intestinal and colorectal NETs was 96.0% (166/173). Digestive endoscopy was pivotal for detection and treatment of GI-NETs, with detection rate of 91.8%. Conclusion GI-NETs are of great heterogeneity. The clinicopathologic features and distribution of GI-NETs are helpful in their diagnosis and treatment.

**Key words:** gastrointestinal tract; neuroendocrine tumors; pathology

神经内分泌肿瘤(NENs)是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的高度异质性肿瘤,全身各处均可发生。胃肠道作为最大的神经内分泌器官,发生的胃肠神经内分泌肿瘤(GI-NENs)最为常见,病变部位包括胃、十二指肠、空回肠、阑尾和结直肠。由于生物学特性复杂,临床表现多样且不典型,长期以来认识不足。随着近年对该肿瘤越来越多的关注,我国NENs的检出率逐年上升。本研究回顾性分析我院的177例胃肠神经内分泌肿瘤患者的临床及病理特点,以期临床诊治提供参考。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

收集2012年5月—2020年3月我院诊断的GI-NENs 177例患者,其中男92例,女85例,男、女比例1.08:1;年龄19~82岁,平均(51.32±13.58)岁,各年龄段中以45~65岁患者比例最高,占56.2%。其中胃神经内分泌肿瘤26例,男11例,女15例,年龄38~82岁,平均(56.36±10.68)岁;肠道神经内分泌肿瘤151例,男81例,女70例,年龄19~78岁,平均(50.45±13.87)岁。

#### 1.2 方法

所有患者均由病理切片及免疫组化明确诊断为GI-NENs,并依据世界卫生组织(WHO)2019年第5版消化系统神经内分泌肿瘤分级及分类标准将所有病

基金项目:湛江市科技计划项目(No2020B1401)

收稿日期:2020-08-17;修订日期:2020-12-18

作者简介:李晓玲(1983-),女,硕士,主治医师

例分为神经内分泌瘤(NET)G1、G2、G3,神经内分泌瘤(NEC)大细胞型、小细胞型,混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(MINEC)。回顾分析肿瘤分布部位、病理分类分级及临床表现、临床诊治情况等。

### 1.3 统计学处理

用SPSS20.0统计软件分析数据,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病变部位与病理分类分级

胃底体及直肠以NET G1为多见,贲门、胃窦及结肠则以NEC为多见。病变部位最常见的是直肠,其次为胃,见表1。男女好发部位均为直肠,分别占66.3%(61/92)、67.1%(57/85)。NET 143例,NEC 26例,MINEC 8例;NET患者中男73例,女70例。NEC患者中男12例,女14例。MINEC患者中男7例,女1例。

### 2.2 组织学形态与免疫组化

嗜铬粒蛋白A(CgA)在前中肠(胃与小肠)中的表达率高于后肠(结直肠),差异有统计学意义( $\chi^2=52.913, P<0.01$ ),突触素(Syn)表达率为96.0%(166/173),各部位间差异无统计学意义( $\chi^2=1.743, P>0.05$ ),见表2。图1(A-D)显示组织学形态,(E-F)显示CgA、Syn免疫组化阳性表达。

### 2.3 临床表现

患者的临床表现主要为非特异性消化道症状,其中表现为腹部不适66例,排便不畅37例,纳差5例,其他69例。所有患者均未出现明显类癌综合征表现。

### 2.4 诊断

消化内镜是检出GI-NENs的主要手段,内镜超声检查(EUS)、CT/MRI、B超等是重要手段。本研究中患者接受消化内镜检查147例、EUS检查83例、CT/MRI检查51例,检出率分别为91.8%(135/147)、91.6%(76/83)、52.9%(27/51)。

### 2.5 治疗

177例患者中,接受外科手术治疗62例;接受内镜治疗115例,包括切除5例、高频电切7例、内镜下黏膜切除术(EMR)24例、内镜黏膜下剥离术(ESD)79例。

## 3 讨论

NENs在1907年被首次正式报道,可发生于全身各个器官,其中最常见于胃肠道。大部分NENs的生长是相对惰性的,但也有少部分发展迅速。该肿瘤具有高度异质性,因原发部位不同、分化程度不同而有不同的生物学行为,临床表现多样而不典型,患者就诊专科不定,对许多临床医生来说是相对少见而不甚

表1 胃肠不同部位NENs的病理分级及分布情况

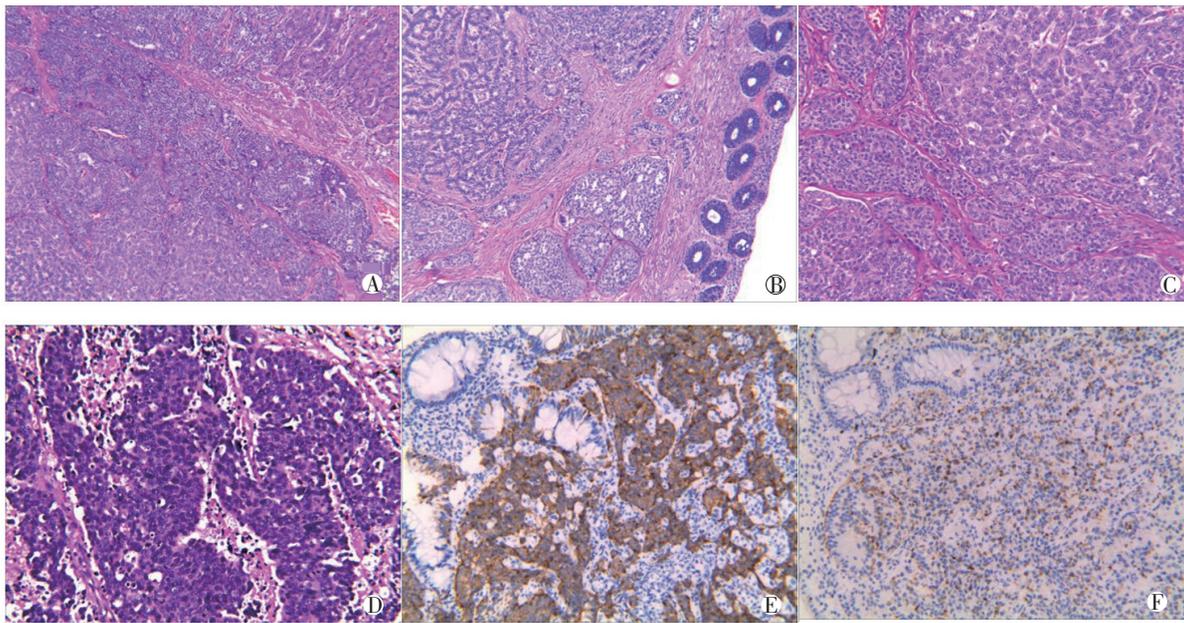
(例)

病变部位	G1	G2	G3	NEC大细胞型	NEC小细胞型	MINEC	合计
胃底体	14	1	1	0	0	0	16
贲门	2	0	0	3	0	0	5
胃窦	0	0	0	0	0	5	5
小肠	10	2	0	1	0	0	13
阑尾	4	0	0	0	0	0	4
结肠	3	2	0	7	1	3	16
直肠	96	7	1	12	2	0	118
合计	129	12	2	23	3	8	177

表2 胃肠神经内分泌肿瘤CgA、Syn表达情况

(例)

	前中肠		后肠		P值
	胃(n=26)	小肠(n=13)	结肠(n=16)	直肠(n=118)	
CgA	-	3	2	12	<0.01
	+	23	11	4	
Syn	-	0	1	5	>0.05
	+	26	12	113	



A. 胃体 NET(HE 100 倍); B. 直肠 NET(HE 100 倍); C. 高分化 NET(HE 200 倍); D. 低分化 NEC(HE 200 倍); E. 免疫组化 Syn 显示肿瘤细胞胞质弥漫阳性着色(200 倍); F. 免疫组化 CgA 显示肿瘤细胞核旁胞质颗粒状阳性着色(200 倍)

图1 GI-NENs组织学形态及免疫组化表达

了解的一种肿瘤。近年来NENs得到越来越多病理医生的关注,并随着多学科合作诊疗的推进,临床医生对它的认识也逐渐深入,加之内镜技术的进步及内镜筛查的普及,GI-NENs检出率呈现明显上升的趋势<sup>[1]</sup>。本组GI-NENs患者中,男女比例为1.08:1,性别无明显差异;各年龄段中以45~65岁患者比例最高(占56.2%),提示本病多见于中老年人。GI-NENs可发生于消化道任何部位,国外文献报道病变部位主要在小肠、阑尾和直肠<sup>[2]</sup>。本组显示病变部位以直肠最多见,其次为胃,与文献报道相一致<sup>[3-7]</sup>,提示我国GI-NENs好发于直肠和胃,同于亚洲报道<sup>[8]</sup>。

综合部位与病理分类分级(依据2019年WHO胃肠胰肝胆神经内分泌肿瘤分类分级标准),本组177例GI-NENs患者中,直肠与胃底体以NET G1为多,而胃窦与贲门、结肠则以NEC为多。神经内分泌生物标记物CgA在前中肠(胃、小肠)中表达率高于后肠(结直肠),Syn则敏感性好,表达率高,各部位间无明显差异。所有病例均主要为非特异性临床表现,提示GI-NENs以非功能性为主,与文献报道一致<sup>[5]</sup>。因其临床表现非特异,极易漏诊或误诊,需各科临床医师提高对此肿瘤的认识,从而提高临床检出率。需要指出的是,由于该肿瘤具有高度异质性,若病理取材不充分很可能导致肿瘤分类评级不足,本组的早年病例不可避免地存在取材欠充分、肿瘤评估可能欠全面

的客观事实。

临床检查方面,消化内镜是检出GI-NENs的主要手段。本组中接受内镜检查147例,检出率为91.8%(135/147),部分患者在接受内镜治疗(如钳除、电切等)或活检后,经病理确诊为NENs。各影像学检查在肿瘤早期诊断中的作用有限,但在进展期肿瘤中评估分期、定位、与周围组织关系、是否发生远处转移、生长抑素受体表达情况等方面具有重要作用<sup>[9]</sup>。本组中行EUS检查83例、CT/MRI检查51例,检出率分别为91.6%、52.9%。其中13例小肠病变中有9例在术前未能得到准确诊断,4例阑尾病变患者因其他疾病手术切除后病理确诊为NENs,这些病例由于解剖位置的关系,传统影像学难以定性,但如能有条件做<sup>68</sup>Ga-SSA/<sup>18</sup>F-FDG PET/CT联合显像则有很好的检出与评估作用<sup>[10]</sup>。

临床治疗方面,目前NENs首选治疗为根治性手术方式,对于进展期肿瘤已失去根治手术机会的患者可选择姑息性手术、放化疗、生物治疗、分子靶向治疗等措施<sup>[11]</sup>。本组177例GI-NENs患者中,外科手术62例;内镜治疗115例,包括ESD 79例、EMR 24例、高频电切7例、钳除5例。本组病例中NET患者多于NEC,内镜治疗多于外科手术,尤其是直肠。随着内镜技术的进步与成熟,肿瘤早期可被检出,内镜治疗是安全有效的治疗方式<sup>[12]</sup>。NENs为恶性肿瘤,

部分病例早期即发生远处转移,预后不良,因此当患者经病理确诊为NENs时,应进一步完善检查,予以全面评估,整合诊断,综合治疗。此外,本组回顾性研究显示直肠检出的病例比胃明显为多,除了人群好发部位差异,也应意识到对胃NENs的认识可能还需更多的经验积累,进一步提高诊断敏感度,从而提高检出率。

综上,GI-NENs因部位不同而分型分级有差异,生物学特性不一,临床表现多样且不典型,目前对此肿瘤的认识尚浅,循证文献资料较少,临床诊治经验不足,易于误诊漏诊。加强对该肿瘤的认识,掌握GI-NENs的临床病理特征及分布特点,对临床诊治具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] 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 Oncology*, 2017, 3(10):1335.
- [2] MODLIN I M, KIDD I M, LATICH I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids[J]. *Gastroenterology*, 2005, 28(6): 1717-1751.
- [3] TSAI H J, WU C C, TSAI C R, et al. The epidemiology of neuroendocrine tumors in taiwan: a nation-wide cancer registry-based study[J]. *PloS One*, 2013, 8(4):e62487.
- [4] 依荷芭丽·迟,姜文昌,杜丰,等. 神经内分泌瘤252例临床分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(1):67-70.
- [5] 蔺武军,陈东风. 118例胃肠胰神经内分泌肿瘤临床病理特征及预后分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(10): 1134-1139.
- [6] 李勇,王勇飞,檀碧波,等. 355例胃肠胰神经内分泌肿瘤的临床病理特征与生存分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(5): 426-431.
- [7] 朱艳平,谭绪,唐映梅,等. 30例神经内分泌肿瘤的临床病理分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(6):89-94.
- [8] WILDE R F, EDIL B H, HRUBAN R H, et al. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors; from genetics to therapy [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(4):199-208.
- [9] 刘童瞳,蒋力明. 胃肠道神经内分泌肿瘤影像学诊断及研究进展[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2018, 25(5):634-637.
- [10] 赵帅,程超,左长京. (68)Ga-SSA/-(18)F-FDG PET/CT联合显像在神经内分泌肿瘤诊治中的应用价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020(1):47-51.
- [11] 吴鹏. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的临床诊断和治疗的研究进展[J]. *川北医学院报*, 2018, 33(2):297-300.
- [12] 张天梅,支涛,缪佳蓉,等. 内镜下治疗胃肠道神经内分泌肿瘤40例[J]. *中国微创外科杂志*, 2017, 17(10):890-892.

## 版权声明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊编辑部已将《广东医科大学学报》的文献数据在中国知网、万方数据—数字化期刊群、维普网、中教数据库等以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播,其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付(在收取发表费时折扣),作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我编辑部上述声明。

本刊编辑部