

资料与方法

一般资料 选择2012年1月~2018年12月在华中科技大学同济医学院附属同济医院行内镜切除或外科手术治疗的胃肠道神经内分泌肿瘤患者共119例,其中男性65例(54.6%),平均年龄(49.35±14.62)岁,女性54例(45.4%),平均年龄(47.93±12.92)岁。入选者均签署知情同意书并同意术后随访。

入选标准和排除标准 入选标准:①术后病理组织学诊断为胃肠道神经内分泌肿瘤;②行内镜切除或外科手术治疗。排除标准:①初次发现已有淋巴结或远处转移;②术后追加放疗。

诊断分级标准 2组手术切除标本均以10%福尔马林溶液固定后行HE染色以及免疫组化染色,检测嗜铬颗粒蛋白A(CgA)及囊泡突触素(Syn)表达。依据世界卫生组织消化系统肿瘤病理分类(2010年WHO版)^[3]以及中国版胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识^[4],GI-NENs的分级评估指标包括组织分化程度和细胞增殖活性。增殖活性分级采用核分裂象数(每10个高倍视野)及Ki-67标记率,可分为:G1级(低级别),核分裂象数<2,Ki-67标记率≤2%;G2级(中级别),核分裂象数2~20,Ki-67标记率3%~20%;G3级(高级别),核分裂象数>20,Ki-67标记率>20%。

治疗 采用内镜切除或外科手术治疗。内镜切除包括黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD);外科手术切除包括行经肛门局部切除、腹腔镜下切除和外科根治性手术。

随访 采用门诊及电话随访方式,随访患者须于术后3、6个月及之后每年复查内镜和腹盆腔增强CT,记录患者有无复发。末次随访时间为2019年5月。

统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;随访时间采用中位数表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

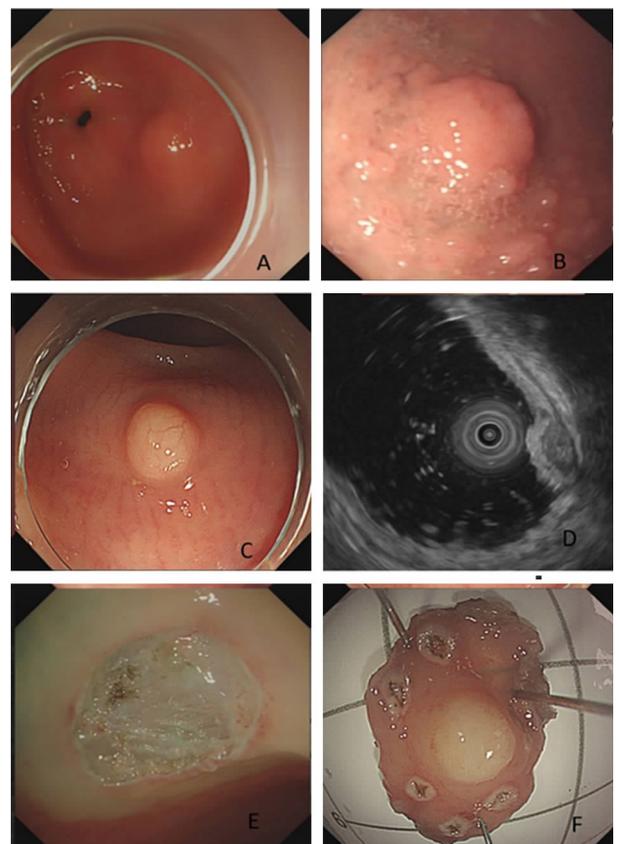
结果

病灶分布及大小 119例患者中,病灶分布以直肠最多见(83例,69.75%),其次为胃(13例,10.92%),再次为十二指肠(12例,10.08%)、阑尾(6例,5.04%)、小肠(3例,2.52%)、和结肠(2例,1.68%)。病灶直径≤1 cm者54例,1~2 cm者49例,≥2 cm者16例,见表1。83例直肠NENs患

者中,<2 cm者76例,≥2 cm者7例;选择内镜手术者68例,外科手术15例。GI-NENs内镜下多表现为半球状、椭圆形或息肉样隆起,表面可见迂曲的血管,也可伴有凹陷、糜烂或溃疡形成,见图1。

表1 119例患者肿瘤部位、大小及基线情况

病灶分布	性别(例)		平均年龄(岁)	肿瘤大小(例)		
	男	女		≤1cm	1~2cm	≥2cm
胃	6	7	52.3	2	7	4
十二指肠	7	5	46.6	7	5	0
小肠	1	2	64.0	0	0	3
阑尾	3	3	37.7	2	2	2
结肠	2	0	53.0	2	0	0
直肠	46	37	48.6	41	35	7
合计	65	54	48.7	54	49	16



注:A)胃窦后壁可见一处隆起,直径<1 cm,表面黏膜光滑;B)十二指肠球部前壁可见一处隆起,直径<1 cm,中心稍凹陷;C)直肠可见一处隆起,直径<1 cm,表面可见迂曲血管;D)超声胃镜提示十二指肠球部前壁隆起病变,起源于第三层,呈中-低回声;E)ESD内镜切除直肠NENs术后创面;F)ESD内镜切除直肠NENs术后标本,病理提示G1级

图1 GI-NENs内镜下表现

GI-NENs发生部位与病理分级 119例患者术后标本均行免疫组化检查,其中G1级共65例(54.6%),G2级共54例(45.4%),G3级0例(0%),详见表2。

治疗方式和疗效 在119例中,进行内镜切除共80例(67.2%),行外科手术切除共39例(32.8%),见表3、4。内镜治疗组的住院时间显著短于外科手术组($P < 0.05$);2组完全切除率差异无统计学意义,见表5。119例中,有2例患者术后追加了化疗,2例患者患上其他肿瘤,29例患者未按照要求进行随访观察,18例患者失访,予以排除,剩余68例。68例中内镜治疗组53例,外科手术组

15例。内镜治疗组有1例出现术中创面小穿孔,1例住院期间出现间断左上腹痛;外科手术组有1例术后3周出现肠吻合口瘘并出血,1例术后1个月余出现十二指肠吻合口水肿,另1例术后1年余出现肠道感染合并肛门狭窄,见表6。

随访 随访5~77个月,内镜治疗组有1例术后1年局部复发;外科手术组有1例术后4个月出现肝转移,1例术后1年出现肠系膜淋巴结转移,见表6。

表2 发生部位与肿瘤病理分级(例)

肿瘤分级	肿瘤部位						
	胃	十二指肠	小肠	阑尾	乙状结肠	直肠	合计
G1级	6	7	1	3	2	46	65
G2级	7	5	2	3	0	37	54
合计	13	12	3	6	2	83	119

表3 2组肿瘤大小与治疗方式(例)

肿瘤大小(cm)	内镜治疗		外科手术			合计
	EMR术	ESD术	经肛门切除	腹腔镜手术	开腹手术	
≤1	6	39	3	3	3	54
1~2	3	30	5	4	7	49
≥2	0	2	2	10	2	16
合计	9	71	10	17	12	119

表4 2组肿瘤分级[例(%)]

组别	例	G1级	G2级
内镜治疗组	80	73(72.28)	7(38.89)
外科手术组	39	28(27.72)	11(61.11)

表5 2种治疗方式住院时间比较[例(%)]

组别	例	切缘阳性	切缘阴性	住院时间(d)
内镜治疗组	80	5(6.25)	75(93.75)	11.26 ± 5.93*
外科手术组	39	2(5.13)	37(94.87)	20.00 ± 13.44

注:与外科手术组比较,* $P < 0.05$

表6 2组并发症及复发率[例(%)]

组别	例	并发症		复发
		≤1个月	>1个月	
内镜治疗组	53	2(3.77)	0(0)*	1(1.89)
外科手术组	15	1(6.67)	2(13.33)	2(13.33)

注:与外科手术组比较,* $P < 0.05$

讨论

GI-NENs起源于胃肠道黏膜层和黏膜下层的神经内分泌细胞,可发生于胃肠道的各个部位,国外报道以小肠、阑尾、直肠等部位好发^[5,6]。GI-NENs的临床特点因部位而异。小肠的NENs具有较高的恶性潜能,但在转移环境中趋于缓慢发展。相反,胃和直肠NENs的转移趋势通常很低,但是一旦转移就可以快速发展。胃肠道NENs的临床表现与肿瘤部

位相关,可能表现为激素功能性或无功能性肿瘤,并且随其起源部位而具有独特的临床特征。其中,小肠NENs通常分泌5-羟色胺和其他血管活性物质,引起典型的类癌综合征,其表现特征通常是面色潮红、腹泻和右侧瓣膜性心脏病^[7]。但直肠NENs很少出现此类症状,直肠NENs大多为无功能性肿瘤。目前GI-NENs的诊断主要依靠临床症状、血清学、内镜、影像学、病理学及免疫组化检查。血清学检查主要是检查血浆CgA的浓度,但是CgA的浓度受到很多因素的影响,如质子泵抑制剂的使用、慢性肾衰竭等^[8]。病理学及免疫组化检查是确诊NENs的方法。研究提示,Ki-67水平与其预后密切相关,因此,通过免疫组化方法检测Ki-67的水平可作为判断NEN预后的指标^[9]。

GI-NENs的治疗方式的选择需要综合评估病变的部位、大小、数量、起源层次、有无淋巴结及周围脏器转移等情况。肿瘤直径≤1cm的浅表GI-NENs可经内镜切除,肿瘤直径≥2cm时则通常需要进行外科手术,必要时需清扫病灶周围淋巴结^[10]。而对于直径在1~2cm的肿瘤则需要临床医师、内镜医师综合评估后再制定治疗方案。

近年来随着内镜诊疗技术的进步与胃肠镜检查的广泛普及,我国GI-NENs的检出率呈明显上升趋势

势。内镜切除因其具有创伤小、恢复快,平均住院时间短、术后生活质量高等优点越来越受到人们的重视和青睐。EMR最初为黏膜剥脱活检术,主要是对常规活检难以确诊的病变进行大块活检的方法,后来逐渐运用于切除直径 $<1.5\text{ cm}$ 的病灶。ESD是在内镜黏膜切除的基础上使用专用高频电刀及其他辅助设备对病灶进行切割、剥离的一项新技术,目前广泛应用于消化道早癌和黏膜下肿瘤的切除。相对于EMR,ESD能整块切除黏膜层及黏膜下层病变,已成为内镜治疗GI-NENs的主要方式。本研究中内镜切除组的完全切除率与外科手术组相比无明显统计学差异,且内镜切除组的住院时间短于外科手术组,并发症发生率也显著低于外科手术组。

日本学者报道,在亚洲人群中空、回肠NENs的年发病率仅为0.20/10万,而直肠NENs占有GI-NENs的60%~89%,与欧美国家的差异较大^[11]。本研究中,直肠NENs占全部GI-NENs的69.75%,与日本报道较一致。目前直肠NENs选择治疗方式的主要依据是肿瘤大小和浸润深度^[12]。直径 $<1\text{ cm}$ 的直肠NENs发生局部淋巴结转移和远处转移率为0.7%~2%^[13],被认为应优先选择行内镜下局部切除;直径1~2 cm的直肠NENs恶性程度可能较1 cm以下者高,发生复发及转移风险增加,故术前需仔细评估以决定手术方式。根据2016年我国发布的胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识意见^[14],对直径 $<2\text{ cm}$ 的结直肠NENs可以考虑内镜下切除^[15]。本研究中, $\leq 2\text{ cm}$ 的直肠NENs共76例,其中行内镜切除者68例,约占89.47%,无一例出现出血、穿孔等并发症,随访期内亦未发生局部复发和转移,提示内镜切除直径 $\leq 2\text{ cm}$ 的直肠NENs疗效较好,且安全可靠。

参考文献

1 Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2014, 28(9): 749-56.

- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- 3 Li ZS, Li Q. The latest 2010 WHO classification of tumors of digestive system [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2011, 40(5): 351-354.
- 4 朱雄增, 郑杰. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2011(4): 257-262.
- 5 Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(12): 3040-3044.
- 6 Patel N, Barbieri A, Gibson J. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas [J]. *Surg Pathol Clinics*, 2019, 12(4): 1021-1044.
- 7 Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, et al. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(12): 991-1002.
- 8 Ardill JES, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10(4): 459-462.
- 9 Grimaldi F, Muser D, Beltrami CA, et al. Partitioning of bronchopulmonary carcinoids in two different prognostic categories by ki-67 score [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2: 20.
- 10 Yazici C, Boulay BR. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(27): 4847-4855.
- 11 Modlin IM, Lye KD, Kiddl M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors [J]. *Cancer*, 2003, 97(4): 934-959.
- 12 Sekiguchi M, Sekine S, Sakamoto T, et al. Excellent prognosis following endoscopic resection of patients with rectal neuroendocrine tumors despite the frequent presence of lymphovascular invasion [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(12): 1184-1189.
- 13 Yang DH, Park Y, Park SH, et al. Cap-assisted EMR for rectal neuroendocrine tumors: comparisons with conventional EMR and endoscopic submucosal dissection (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(5): 1015-1022.
- 14 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 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.
- 15 He L, Deng T, Luo H. Efficacy and safety of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumors: a meta-analysis [J]. *Yonsei medical journal*, 2015, 56(1): 72-81.

(2021-02-05 收稿)

《内科急危重症杂志》2021年各期重点号

- | | | | | | |
|-----|----------|-----|-----------|-----|----------|
| 第1期 | 消化系统疾病 | 第2期 | 血液病及风湿性疾病 | 第3期 | 神经及感染性疾病 |
| 第4期 | 肾脏及内分泌疾病 | 第5期 | 呼吸系统疾病 | 第6期 | 心血管疾病 |