

# 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床特点及预后

戈尔迪

锡林郭勒盟中心医院 内蒙古 锡林浩特 026000

**摘要:**目的: 剖析胃肠道胰神经内分泌肿瘤(GEP-NENs)患病特征和危害愈后的危险因素。方法: 2020年1月~2021年12月医院住院的GEP-NENs病人108例, 随诊36月, 分析其临床表现、病理特性。选用单因素分析和多种因素Cox多元回归分析科学研究危害存活率的愈后要素, Kap-lan-Meier法来生存分析。结果: 患病男女比为1.16:1, 平均年龄为(50.90±12.94)岁。多见于位置分别为肝胀、结肠、胃体。肿瘤孔径最少0.2 cm, 较大13.2 cm, 均值(1.90±1.94) cm。病理归类: 神经系统内分泌瘤占88.9%, 神经系统内分泌癌占11.1%。病理等级分类: G1级占52.8%、G2级占36.1%、G3级占11.1%。在其中95.4%的病人展开了手术医治, 69.9%行根治性手术摘除。回访3年总生存率为87.1%。单因素分析表明, 病理种类、等级分类、临床分期、非功能性肿瘤、肿瘤孔径、Ki-67指数值、淋巴结转移及其远处转移是决定GEP-NENs病人愈后的危险因素( $P < 0.05$ )。多因素分析表明, 肿瘤孔径及淋巴结转移是决定GEP-NENs病人愈后自主的危险因素。结论: GEP-NENs病人愈后与病理种类、等级分类、临床分期、非功能性肿瘤、肿瘤孔径、Ki-67指数值、淋巴结转移及其远处转移相关。

**关键词:** 胃腺肿瘤; 神经细胞; 激素分泌; 肿瘤病理

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2020年1月~2021年12月, 医院接诊GEP-NENs病人131例, 清除失访及材料缺少, 共108例病人列入科学研究, 在其中男性58例, 女性50例, 男女比1.16:1, 年纪17~78岁, 平均年龄(50.90±12.94)岁, 在其中男性平均年龄(52.91±13.71)岁, 女性平均年龄(48.56±11.68)岁。

### 1.2 方法

资料整理和质量管理: CRF由中国医学科学院肿瘤医院临床流行病学医院病房设计方案, 由中国医学科学院肿瘤医院病理、消化内科、普外、影象、放化疗专业技术人员所组成的跨学科精英团队(MDT)修定。CRF覆盖信息: 1) 病人真实身份信息: 名字、身份证号码、病历号、住院日期、在别的医院治疗等。<sup>[1]</sup>2) 确诊时的人口经济学以及相关风险源: 年纪、胎儿性别、个子、重量、教育程度、抽烟喝酒情况、大家族癌病史等。3) 临床表现: 原发肿瘤部位、尺寸、转移和临床表现; 4) 影像检查信息: 经腹部超声、电子计算机体层拍摄、内窥镜和超声内镜等。5) 临床观察信息: 手术治疗、放化疗、治疗法、靶向药物治疗; 6) 病理特点: TNM分期付款、病理等级分类、浸润深度、癌转移、远处转移等。7) 标记物检验免疫组化结果: Ki-67、神经递质素、脉络丛颗粒物质A(CgA)、神经元特异性烯醇化酶等。8)

手术患者手术后存活期: 末次随访时间与末次随访情况(生存或死亡)<sup>[2]</sup>。根据预调研改动通用性报告模板的易读性和完好性。依据世卫组织(世界卫生组织)2010年癌症肿瘤分类依据对GEP-嫩斯病案进行筛选。随访至2014年9月。病人信息由经过每一个科学研究医院的大夫从就诊记录中获取。两位数据录入员应用EpiData软件上传数据, 并把二份送至中国医学科学院肿瘤医院开展一致性检查逻辑查验<sup>[3]</sup>。专业技术人员选择5%的CRF开展核查, 保证数据的准确性。数据通过一系列可识别的编号存储在一个安全数据库(FoxPro)中, 仅有科研人员能够浏览数据并汇报总结。

### 1.3 统计学方法

选用SPSS 21.0手机软件对数据展开分析。精确测量数据用平均值相对标准偏差表明, 记数数据用测试用例(%)表明。用Log-rank法较为不一样病理特征与愈后之间的关系, 用单因素分析和多种因素Cox多元回归分析危害生存率的愈后要素。选用Kaplan-Meier法制作生存曲线, 分析病人3年生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 个结论

2.1 肿瘤直径、部位、临床医学症状及体征: 直肠肿瘤直径最少为0.2cm, 胰腺肿瘤直径较大为13.2cm, 平均为(1.90±1.94)cm。比较常见的部位是肝胀、结肠和胃。上腹或后背放射痛的病症是比较常见的。有阳性体征者仅占18.5%。见表1。

表2 108例病人发病情况 (例, %)

发病部位	男	女	总数	主要临床症状
胰腺	23 (21.3)	20 (18.5)	43 (39.8)	上腹痛、腹胀、心慌出汗、面色苍白
直肠	13 (12.0)	12 (11.1)	25 (23.1)	下腹痛、腹泻、黑便、肛门坠胀
胃体	8 (7.4)	11 (10.2)	19 (17.6)	上腹痛、烧心反酸
十二指肠	4 (3.7)	4 (3.7)	8 (7.4)	上腹痛伴背部放射痛、烧心反酸
回肠	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (2.8)	下腹痛、便秘
阑尾	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (2.8)	右下腹痛
结肠	3 (2.8)	0 (0)	3 (2.8)	腹痛、便秘
空肠	2 (1.9)	0 (0)	2 (1.9)	上腹痛、黑便
贲门	2 (1.9)	0 (0)	2 (1.9)	烧心反酸、背部放射痛

2.2 病理和免疫组化结果表明：个神经内分泌肿瘤 (NET) 96例，神经系统内分泌癌 (NEC) 12例。病理等级分类和临床分期由低到高，病人总数日益减少。淋巴结转移率是20%，远方转移率是8.3% (肝转移5例，骨脑转移1例，脾转移1例，肝胀转移1例，胆囊转移1例)。免疫组化阳性率为：CGA 80例 (74.1%)，SYN Syn 105例 (97.2%)，AE1/AE3 93例 (86.1%)，CD56 98例 (90.7%)。但是，血清蛋白肿瘤标识物的阳性率非常低。

2.3 随访结论及生存率剖析：随访36个月，身亡14例，在其中NET 8例，NEC 6例。远方肿瘤转移5例，在其中肝转移4例，骨转移1例，均是NEC。总体3年存活率为87.1%。单因素分析表明，病理种类、等级分类、临床分期、无作用肿瘤、肿瘤孔径、Ki-67指数值、淋巴结转移以及远处转移差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见图1、图2。

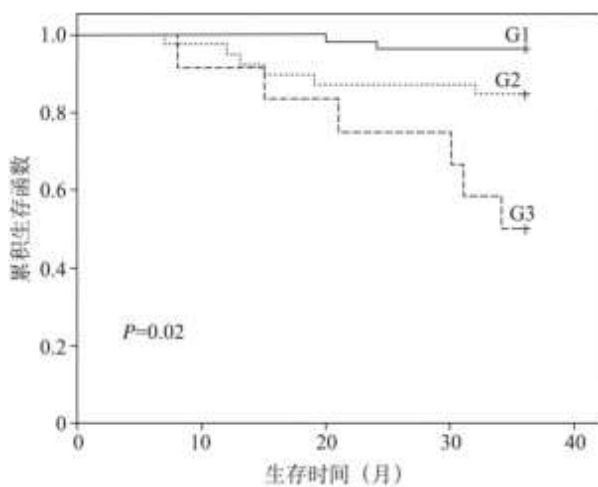


图1 肿瘤分级与病人预后

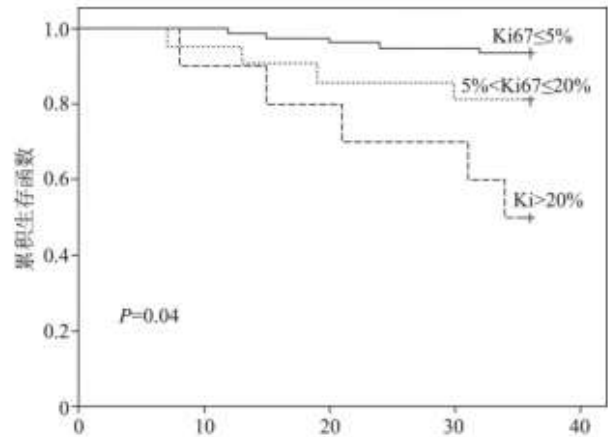


图2 Ki-67指数与病人预后

多因素分析显示，肿瘤直径及淋巴结转移是影响GEP-NENs病人预后的独立危险因素。见表2。

表2 预后Cox多因素回归分析

相关因素	Wald	P	Exp (B)
性别	0.275	0.600	1.475
年龄	0.326	0.568	1.506
肿瘤直径	4.972	0.026	10.657
分类	0.755	0.385	2.009
分期	0.726	0.99	2.070
淋巴结转移	9.866	0.002	21.196
远处转移	0.642	0.423	0.451
Ki-67指数	2.960	0.085	5.124

### 3 讨论

有关资料显示，GEP神经内分泌综合症患病率正呈指数增长，这在一定程度上归功于医疗条件和确诊水准的不会改变。在过去20年里，世卫组织对NENs进行了多次取名和分类，慢慢替代了用了近一个世纪但有误的类癌。其中WHO 2019分类法为最新版分类标准：(1) NET:NET 1和NET 2；(2) NEC:大细胞NEC，小细胞NEC；(3) 混合型性激素神经内分泌癌 (MANEC)；(4) :结构域非特异和多功能性神经内分泌恶性肿瘤，如胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、生长抑素瘤和微血管活力肠肽瘤。分类标准是：G1:减数分裂数低于2/10 HPF，Ki-67指数值低于3%。G2:的减数分裂值为(2~20)/10 HPF，Ki-67指数为3%~20%。G3:核分部序号&gt; 20/10 HPF Ki-67指数值。gt; 20%。本小组病人的NET/NEC之比81，在其中G1和G2占88.9%，G3只占11.1%。患病位置分别为肝胀 (39.8%)、结肠 (23.1%) 和胃 (17.6%)，三个人体器官患病率占总量的80.5%，和国内参考文献报导基本一致，但是和欧美国家普遍患病位置不一样。对于我们来说，这种差异可

能和饮食结构、中华民族差别、地域差异息息相关。也不排除因为样本数不够造成结论不能体现我国的具体情况，还要根据大样本与小样本数的探索来进一步核对。

依据临床表现和性激素分泌状况，GEP神经内分泌综合征可以分为多功能性和非功能性。这种情况患者中非功能性GEP神经体细胞占83.3%，与文献资料报导基本一致<sup>[4]</sup>。尤其以腹腔或后背放射痛、腹胀、腹痛腹泻非特异性病症为主导。多功能性GEP神经原18例，女士超过男士，性别比例为12，均是G1和G2，无G3。归根结底，应该与多功能性GEP神经根病初期症状显著，候诊时间相对性比较早相关。胃泌素瘤1例，临床症状以腹胀、拉肚子为主导。血清蛋白胃泌素为950 pg/ml，其他17被列胰岛素瘤。关键临床表现为间断性晕厥、心慌气短、容易出汗、脸色苍白。均值血糖1.8 mmol/L，口服葡萄糖后病症消退，为最典型的hp惠普尔三联征。由于人们健康意识增强，常规体检发现患病的比例显著增加，根据体检发觉的病人占比显著增加，这种情况病人含有16.7%要在体检时偶然发现的，高过中国以前报导的水准。但是，因为缺乏实际的临床症状及体征，怎样及早发现肿瘤是临床医师遭遇的关键难题。

本研究发现，GEP-NENs行内镜下活组织检查阳性率最高，内窥镜诊断增强了偶然发现没有症状的小疾病的概率。b超检查阳性率最少（约60.6%），CT应用最经常，阳性率为78.4%。CT、MRI和b超对多功能性GEP神经病的诊断阳性率分别是100%、88.9%和50%。根据这项研究的信息，我们不难发现MRI是一种无创性查验，临床上猜疑无多功能性GEP神经系统内分泌综合症的时候可以优先选择。对于一些有临床表现功能性GEP神经系统，CT的阳性率比较高，可以看作可优先选择的无创检查。NCCN指引提议，当CT和MRI未发现病损时，生长抑素蛋白激酶成像（SRS）不可或缺。本小组只做了一次SRS，可能和这类查验在一线医生中都还没普遍普及化相关。

肿瘤标记物CEA、AFP、CA19-9和CA125的阳性率分别是2.1%、0、8.9%和3.9%。根据本研究的信息，对于我们来说传统肿瘤标记物对GEP神经系统内分泌综合症的诊断和愈后专业指导没什么意义。但是，免疫组织化学里的CgA、Syn、AE1/AE3和CD56对GEP神经系统内分泌瘤的诊断起着至关重要的作用。参考文献报导CgA主要用于检验癌细胞转移和评估愈后。SYN（97.1%）、CD56（91.4%）和AE1/AE3（86.7%）的阳性率高过CGA（74.3%）。Fisher测算说明，Syn和CgA之间有显著性差异。利用大数据，我们不难发现CgA在肝胰、胃和结肠NENs诊断里的阳性率分别是88.4%、100%和28.6%，

尤其是在直肠神经内分泌肿瘤的诊断中，阳性率仅是28.6%，这可能是因为直肠神经内分泌体细胞分泌热气泡中欠缺嗜铬颗粒物，造成CgA表述较低或者不表述。CgA不太适合直肠神经内分泌肿瘤的诊断、检测癌细胞转移和评估愈后。

GEP-NENs相对于消化道腺癌预后较好。这种情况患者的3年生存率达到87.1%，高过一项多回顾性调查得到的结果。女士患者的愈后优于男士患者（90%比84.5%），但差别无统计学意义。无癌转移患者的3年生存率为94%，有癌转移患者的3年生存率为71.4%，具备统计学意义。无远处转移患者的3年生存率为91.9%，有远处转移患者的3年生存率为33.3%，具备统计学意义。因而，癌转移和远处转移是决定患者愈后的关键因素，远处转移的死亡风险并不是转移8倍。恶性肿瘤孔径低于2 cm的患者3年生存率为95.9%，恶性肿瘤孔径超过2 cm的患者生存率下降到67.6%，具备统计学意义。非功能性恶性肿瘤患者的3年生存率为84.4%，小于多功能性肿瘤的100%生存率，差别有统计学意义。NET患者的3年生存率为91.7%，NEC患者的3年生存率为50%，差别有统计学意义。病理学等级分类G3、G2和G1患者的3年生存率分别是50%、84.6%和96.5%。等级分类越大，愈后越不好，差别有统计学意义。临床分期表明，期、期、期期的3年生存率分别是98.4%、85%、76.5%和33.3%。分期付款越大，愈后越不好，差别有统计学意义。Ki-67指数临界点为5%和20%。当Ki-67%时，3年生存率为93.5%，当Ki-67%时；It；KI-67 20%中为81%，当KI-67&gt;20%，便是50%。Ki-67指数值对患者愈后产生的影响有统计学差异（ $P=0.04$ ）。繁殖指数值越大，愈后越不好。单因素分析表明NEC的病理类型、G3、IV期、淋巴结转移、非功能性肿瘤、肿瘤直径>2 cm、远处转移以及Ki-67>20%往往提示病人预后较差。本研究对可能会影响GEP-NENs患者愈后的影响因素，如胎儿性别、年纪、肿瘤大小、病理学归类、临床分期、Ki-67指数值、癌转移和远处转移开展多种因素Cox剖析。结果显示肿瘤直径及淋巴结转移是影响GEP-NENs病人预后的独立危险因素。

#### 参考文献

- [1]陈洛海,陈洁,周志伟.胃肠道神经内分泌肿瘤治疗最新指南解读[J].中华胃肠外科杂志,2021,19(11):1201-1204.
- [2]孙会荣,李加美,田相国.胃肠道神经内分泌肿瘤的临床特点与治疗进展[J].医学综述,2020,18(11):1672-1674.
- [3]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):76-87.