

消化系统神经内分泌肿瘤的临床特点

王沧海

■背景资料

消化系统神经内分泌肿瘤较少见, 临床工作中对其认识比较模糊, 病理分类也不完全一致, 本文在病例总结的基础上, 对其临床特点做一系统分析。

王沧海, 北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038
通讯作者: 王沧海, 100038, 北京海淀区铁医路10号, 北京世纪坛医院消化内科. wangcanghai71@163.com
电话: 010-63926370
收稿日期: 2008-05-20 修回日期: 2008-06-27
接受日期: 2008-07-07 在线出版日期: 2008-08-28

Clinical features of neuroendocrine tumors in digestive system

Cang-Hai Wang

Cang-Hai Wang, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Beijing 100038, China
Correspondence to: Cang-Hai Wang, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, 10 Tieyi Road, Haidian District, Beijing 100038, China. wangcanghai71@163.com
Received: 2008-05-20 Revised: 2008-06-27
Accepted: 2008-07-07 Published online: 2008-08-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical features of different types of neuroendocrine tumors (NET) in digestive system.

METHODS: We retrospectively analyzed 73 cases of GI endocrine tumors in Beijing Shijitan Hospital from June 1980 to December 2007 according to the International Classification of Disease for Oncology (2000). The 73 cases were divided into 4 groups: typical carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma and mixed carcinoid (carcinoid cells > 30%). The age of patients, tumor location, clinical presentation, invasion depth and metastasis were compared.

RESULTS: The mean ages of cases with typical carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma and mixed carcinoid were 56.38, 61.29, 68.8 and 63.0 years, respectively. The age of cases with typical carcinoid was significantly lower than that of the other groups. Rectum was the most common site of GI NET; stomach was the second (21.9%) and cardia was the third (13.7%). Lesions less than 1 cm in diameter were all typical carcinoid and limited in mucosa or submucosa. Out of the 46 lesions larger than 2 cm in

diameter, only 3 cases were found with typical carcinoid, and 14 cases (30.4%) were diagnosed with lymph node metastasis, 6 cases (13%) with hepatic or pulmonary metastasis.

CONCLUSION: Carcinoid tumor is most frequently occurs in rectum. The age of patients with typical carcinoid is the lowest. Lesions larger than 2 cm in diameter have a high incidence of metastasis.

Key Words: Neuroendocrine tumors; Carcinoid; Digestive system

Wang CH. Clinical features of neuroendocrine tumors in digestive system. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(24): 2788-2791

摘要

目的: 分析消化系统不同部位和病理类型神经内分泌肿瘤的临床特点, 以提高对该类疾病的认识。

方法: 回顾性分析我院1980-06/2007-12病理证实为神经内分泌肿瘤的消化系统病变73例, 分为类癌、不典型类癌、小细胞癌和混合性癌, 比较不同类型肿瘤的发病年龄特点、分布部位、临床表现、浸润深度及转移情况。

结果: 典型类癌平均年龄56.38岁, 不典型类癌平均年龄61.29岁, 混合性肿瘤平均年龄63岁, 小细胞癌平均年龄68.8岁。发病部位直肠最常见, 依次为胃、贲门、食管、结肠、阑尾和小肠、肝脏、胆囊和胰腺。病变直径小于1 cm的17例均为典型类癌, 局限于黏膜及黏膜下层; 直径大于2 cm的46例中, 只有3例为典型类癌, 14例伴有淋巴结转移(30.4%), 6例伴有肝或肺部转移(13%)。

结论: 典型类癌组的发病年龄最小, 较少远处转移。直肠是典型类癌的好发部位, 不典型类癌好发于贲门及结肠。典型类癌多表现为息肉状, 其余3种大体表现与癌不易区别。

关键词: 消化系统; 神经内分泌肿瘤; 类癌

■同行评议者

施瑞华, 教授, 南京医科大学第一附属医院消化科

王沧海. 消化系神经内分泌肿瘤的临床特点. 世界华人消化杂志 2008; 16(24): 2788-2791
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2788.asp>

0 引言

消化系统神经内分泌肿瘤来源于消化道黏膜中能够产生肽类或胺类激素的细胞, 这类细胞属于弥散神经内分泌系统. WHO2000年将内分泌肿瘤分为类癌(高分化内分泌肿瘤)和小细胞癌(低分化内分泌肿瘤)、混合性肿瘤(类癌与腺癌等混合存在, 类癌细胞占30%以上). 本研究将通过观察73例病理证实的消化系统内分泌肿瘤患者, 探讨不同病理类型对浸润深度、临床表现及预后等方面的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 1980-06/2007-12我院病理科确诊的消化系统神经内分泌肿瘤共73例, 男41例, 女32例, 平均年龄 57.53 ± 14.52 岁. 其中具有内镜资料者48例.

1.2 方法 所有病理均由我院病理科证实, 根据病理学表现分为4组, 典型类癌组: 男16例, 女15例, 平均年龄 56.38 岁; 不典型类癌组男15例, 女9例, 平均年龄 61.29 岁; 混合性癌组男5例, 女4例, 平均年龄 63 岁; 小细胞癌组男5例, 女4例, 平均年龄 68.8 岁.

世界卫生组织内分泌肿瘤国际组织学新分类标准(2000), 典型类癌: 细胞中度以下异型性, 核分裂相 $<2/10\text{HPF}$, 肿瘤不超过 1 cm , 无局部浸润及转移; 不典型类癌: 细胞中度以上异型性, 核分裂相 $>2/10\text{HPF}$, 或肿瘤侵入肠壁(固有肌层或肌层外)或有淋巴结/肝转移; 小细胞癌: 瘤细胞小圆形, 呈较大实性片状排列, 细胞膜不清楚, 细胞境界不清, 细胞核圆形至短梭形, 染色质呈粗大块状, 或整个细胞核呈浓墨状, 核分裂相 >10 个/HPF, 常见坏死, 侵袭性强; 混合性肿瘤: 类癌与腺癌等混合存在, 类癌细胞占30%以上. 免疫组化Syn(突触素)、CgA(嗜铬粒蛋白)阳性.

2 结果

2.1 发病部位 本组患者神经内分泌肿瘤发生部位最常见的是直肠(31.5%), 然后依次为胃(21.9%)、贲门(13.7%)、食管(10.96%)、结肠(9.6%)、阑尾和小肠, 肝脏、胆囊和胰腺亦有偶发(表1).

2.2 临床表现 食管和贲门神经内分泌肿瘤几乎全部表现为进行性吞咽困难. 胃神经内分泌肿

瘤的临床表现, 由多到少依次为上腹痛、上腹不适、呕血黑便及纳差消瘦. 结肠内分泌肿瘤的临床表现: 腹痛最常见, 其次为消瘦、腹胀、便血. 直肠内分泌肿瘤的临床表现为: 大便带血、腹泻、排便不适感, 1例以心悸出汗为首发症状, 2例为体检发现. 阑尾类癌者均为急性阑尾炎手术切除后偶然发现的, 症状均表现为转移性右下腹痛. 肝脏表现为: 右上腹隐痛、乏力. 2例胆囊NEC, 1例为体检发现, 1例为右上腹疼痛伴寒战高热就诊的. 胰腺NEC1例表现为上腹部包块. 本组患者只有3例伴有类癌综合征, 1例表现为阵发性心悸出汗(位于直肠的类癌, 黏膜层, 内镜下切除后症状消失), 2例表现为水样泻和皮肤潮红, 其中1例为贲门小细胞癌伴淋巴结转移, 另1例为胃底类癌, 局限于黏膜层.

2.3 转移 典型类癌30例, 其中24例局限于黏膜层和黏膜下层, 4例侵及肌层, 1例侵及浆膜, 无淋巴结及肝肺转移者(0/30, 肝脏类癌未计); 不典型类癌24例, 2例侵及肌层, 12例侵及浆膜或外膜, 8例伴有淋巴结转移, 3例伴有肝/肺转移, 转移率 $11/24(45.8\%)$; 小细胞癌9例, 1例侵及肌层, 6例侵及浆膜/外膜, 1例淋巴结转移, 1例肝/肺转移, 转移率(2/9); 混合型癌9例, 5例侵及浆膜/外膜, 3例淋巴结转移, 1例肝转移, 转移率 $4/9(44.4\%)$.

不同部位消化系统内分泌肿瘤与浸润转移的关系: 直肠1/23, 食管贲门5/18, 胃7/16, 结肠4/7, 直肠1/23. 2例肝脏类癌未记在内.

2.4 消化系统内分泌肿瘤的大体形态特征 典型类癌多表现为息肉状结节, 其他三种病理类型的神经内分泌肿瘤大体形态与一般腺癌没有区别, 表现为菜花状、溃疡性肿物或管腔的环形狭窄. 不同部位消化系统内分泌肿瘤大体形态, 直肠以息肉状为主, 胃内也有少数为息肉状, 食管贲门、结肠及胃内大部分表现为菜花样或溃疡性肿物, 内镜下与癌不易区别.

2.5 预后 不同病理类型消化系统内分泌肿瘤的生存时间不同. 本组患者随访时间由4 mo至20年不等, 小细胞癌存活5 mo-2年, 混合性肿瘤2 mo-8年, 不典型类癌最长随访18年仍存活. 典型类癌, 大部分失访, 最长的1例术后19年仍健在, 为直肠类癌.

2.6 合并其他肿瘤 共4例合并其他肿瘤, 其中结肠混合型癌合并贲门癌1例, 食管小细胞癌合并直肠癌和结肠癌各1例, 胃典型类癌合并结肠癌1例.

2.7 病变大小与病理类型及转移的关系 17例直径 $\leq 1\text{ cm}$ 的病变均为典型类癌, 局限于黏膜及黏

■研究前沿

消化系统神经内分泌肿瘤在得到病理结果前难以确诊, 目前已出现一些关于本病血清标志物的研究, 如血浆神经肽A等, 可能有助于将来对本病诊断和预后的评价.

■相关报道

Modlin *et al*对50年内大样本的类癌患者做了回顾性研究, 系统分析了该病随年代变化, 发病率、发病部位、5年生存率等指标的变化.

■创新盘点

本文分析了消化系统神经内分泌肿瘤发病年龄特点,分布部位,临床表现,浸润深度及转移情况,有助于对本病的全面认识。

表 1 消化系统内分泌肿瘤部位分布

分组	食管	贲门	胃	小肠	结肠	直肠	肝	胆囊	胰腺	阑尾	合计
典型类癌	0	0	9			20	1	0	0	1	31
不典型类癌	1	6	5	1	5	3	1			2	24
小细胞癌	7	1	0	0	0	0	0	1	0	0	9
混合性癌		3	2	0	2		0	1	1	0	9
合计	8	10	16	1	7	23	2	2	1	3	73

膜下层,无转移;直径1-2 cm的10例患者中,食管1例,胃2例,胆囊1例,余均位于直肠,只有胆囊1例侵及浆膜,在原发灶切除后2年出现了肝转移,其余均无淋巴结及肝肺转移。直径大于2 cm的46例中,14例伴有淋巴结转移(30.4%),6例伴有肝或肺部转移(13%),其中只有3例为典型类癌。

3 讨论

神经内分泌肿瘤按照瘤细胞分化程度不同,分为类癌或称为典型类癌(高分化)、不典型类癌(中分化)和小细胞癌(低分化)。神经内分泌细胞的标记有NSE、CgA、Syn、Leu、蛙皮素等免疫组化^[1]。长期以来诊断恶性内分泌肿瘤的标准是出现转移或广泛浸润周围器官组织,到目前为止还没有找到敏感和特异的能够区分良恶性或预测恶性潜能的指标。类癌虽为高分化肿瘤,但都具有恶性潜能,其恶性潜质和转移率取决于原发部位、原发瘤体大小、局部浸润深度及组织学生长方式。一般核分裂相 $\geq 2/10\text{HPF}$ 和出现不典型核分裂相,或肿瘤侵入固有肌层外,或有淋巴结/肝脏转移,提示恶性。WHO关于类癌的描述,认为局限于黏膜-黏膜下层,不侵犯血管壁,大小 $<1\text{ cm}$,常表现为良性行为,而侵袭行为的类癌常侵至固有肌层及更远的部位, $>1\text{ cm}$,侵犯血管壁,有功能,散在高分裂相。WHO(2000)消化系统分册^[2]认为消化道内分泌肿瘤也是依增生-异型增生-肿瘤的顺序发生的,当增生的肿瘤结节大于 0.5 cm 或浸润至黏膜下层即具备了类癌的诊断标准,大于 2 cm 者82%为恶性。

国外报道类癌的发病年龄较其他肿瘤稍低,平均61.4岁,本组患者与之相似,典型类癌平均发病年龄为56.38岁,不典型类癌为61.29岁,说明老年人患类癌要警惕恶性的可能。

消化系统的神经内分泌肿瘤可发生于消化系统的任何脏器,国外报告以小肠、阑尾多见,但胃和结肠的类癌发病率有上升趋势^[3]。国内报告则以直肠类癌最多,北医三院的顾芳 *et al*^[4]、常虹 *et al*^[5]报告直肠类癌占胃肠道类癌的61.1%-65.9%,

本组资料也以直肠类癌最多见,占消化系统神经内分泌肿瘤31.5%,占消化系统类癌的41.8%,然后依次为胃、结肠、贲门、食管、阑尾和小肠,肝脏、胆囊和胰腺亦有偶发,还有报道发生于脾脏的^[6],但极少见。消化系统的神经内分泌肿瘤的临床表现缺乏特异性,而且类癌综合征并不常见,本组仅有3例患者伴有类癌综合征,可能与早期病例未重视相应的问诊有关。Ramage *et al*^[7]认为,当伴有肝转移时,5-HT不能在肝脏内灭活,过多的血清素和其他活性物质抵达体循环时方出现类癌综合征。但本组资料中这3例均无肝转移。本组合并有其他肿瘤者仅4例,显著低于国外报道,国内还有报道同一器官印戒细胞癌、类癌和胰腺易位同时存在,更为少见^[8]。英国Ramage *et al*^[7]认为合并其他癌者可达20%。合并有类癌性心脏病者,是指类癌综合征涉及心脏,引起以瓣膜和心内膜为主的病变(多发生在右侧心腔),临床上出现以三尖瓣关闭不全及狭窄、肺动脉狭窄等为主的心脏疾病^[9]。本组资料为回顾性研究,患者当时均未行类癌性心脏病的相关检查。

一般认为类癌发生的脏器位置越高,其恶性程度就越高,其预后就越差,Modlin *et al*^[10]人对13 715例类癌进行回顾研究发现,5年生存率最高的分别是直肠(88.3%)和阑尾(71.0%),而小肠类癌的预后最差;癌灶体积小者预后较好,反之预后较差,此外无转移者预后较好;反复出现类癌综合征者,特别是出现类癌危象者,多伴有肝脏转移,预后较差^[11]。但也有作者^[12]认为预后取决于患者症状和病变部位,癌灶大小并非独立的预测因子,英国的Turner *et al*^[13]认为血浆神经肽A是预后不良的独立的预测因子。但和其他恶性肿瘤相比,类癌的预后还是好的,本组神经内分泌肿瘤,发生于胃和结肠的以恶性类癌为主,易伴有转移,与胡益群等的结果一致^[14]。本组患者术后存活时间,混合性肿瘤最长8年,不典型类癌最长随访18年仍存活,即使是侵及浆膜,也可存活很长时间,说明不典型类癌比一般的癌

■名词解释

Syn(突触素):一种存在于突触囊泡膜上的钙结合蛋白,几乎存在于中枢和外周神经系统的所有神经末梢,参与突触囊泡的导入、转运和神经递质的释放、突触囊泡再循环和突触发生等。

恶性程度低. 典型类癌恶性程度最低, 手术治疗后最长随访19年健在.

近年来随着内镜诊断和治疗技术的提高, 消化道神经内分泌肿瘤的发现越来越多, 内镜下典型类癌多表现为息肉状结节, 其他三种病理类型的神经内分泌肿瘤大体形态与一般腺癌难以区别, 表现为菜花状、溃疡性肿物或管腔的环形狭窄, 早期诊断可行内镜下切除^[5], 远期预后很好.

4 参考文献

- 1 李维华. 神经内分泌肿瘤的类型及其病理诊断问题. 诊断病理学杂志 1998; 1: 5-9
- 2 Solcia E, Capella C, Kloppel G, et al. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. In: Solcia E, Kloppel G, Sobin LH, editors. World Health Organization international histological classification of endocrine tumours. 2 ed. Lyon: LARC Press, 2000. 61
- 3 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959
- 4 顾芳, 吕愈敏, 孟江涛, 林三仁, 周丽雅. 消化道类癌的内镜诊断及治疗. 北京大学学报(医学版) 2001; 33: 446-448
- 5 常虹, 丁士刚, 林香春, 周丽雅, 吕愈敏, 林三仁. 消化道类癌的诊断与治疗(附44例报告). 中国微创外科杂志 2005; 5: 896-897
- 6 张艺军, 李亚南, 陈晓清, 余中逊, 张晓峰, 毕向军, 肖丽萍. 脾脏原发类癌1例. 世界华人消化杂志 2005; 13:

- 2634-2635
- 7 Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 Suppl 4: iv1-iv16
- 8 杨琳, 张宏图, 张询, 孙耘田, 苏勤. 胃黏膜内类癌合并印戒细胞癌伴胃壁胰腺组织异位的临床病理观察. 世界华人消化杂志 2006; 14: 874-878
- 9 Bernheim AM, Connolly HM, Pellicka PA. Carcinoid heart disease in patients without hepatic metastases. *Am J Cardiol* 2007; 99: 292-294
- 10 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959
- 11 蒋建霞, 施瑞华, 林琳. 消化系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
- 12 Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg* 2004; 28: 387-392
- 13 Turner GB, Johnston BT, McCance DR, McGinty A, Watson RG, Patterson CC, Ardill JE. Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. *Gut* 2006; 55: 1586-1591
- 14 胡益群, 钱家鸣, 周旭东. 不同类型胃肠类癌的临床分析与比较. 中华内科杂志 2004; 43: 900-902
- 15 于永征, 王沧海, 于中麟. 胃类癌18例回顾性分析. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 238-240

■同行评价

本文设计合理, 书写规范, 结果可信, 无伦理学问题, 有一定的实用性.

编辑 李军亮 电编 吴鹏联

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志投稿方式

本刊讯 本刊只接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail, 印刷版. 在线投稿网址: <http://wcjd.wjgnet.com>/在线提交未成功, 请通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538 1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址<<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>>审稿过程平均时间需要14 d. 来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审. 接受后的稿件作者需缴纳稿件处理费及发表费, 文章发表后可获得2本样刊及20套单行本(稿酬). (常务副总编辑: 张海宁 2008-08-28)