

## 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后

洪娜, 王进

### 背景资料

胃肠道神经内分泌肿瘤是一组起源于消化道神经内分泌细胞的异质性肿瘤, 可分泌多种激素, 并显示了缓慢生长、低度恶性的特征, 国内报道显示以直肠为好发部位, 近年来, 关于直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的报道越来越多, 研究其临床病理特征及预后, 对临床工作具有重要的指导意义。

洪娜, 王进, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

洪娜, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文病例收集、统计分析及论文写作由洪娜独立完成; 王进校审。

通讯作者: 王进, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院。  
[wangjin3@medmail.com.cn](mailto:wangjin3@medmail.com.cn)  
电话: 0371-66862072

收稿日期: 2016-08-30  
修回日期: 2016-09-22  
接受日期: 2016-10-08  
在线出版日期: 2016-11-28

### Clinical and pathological characteristics and prognosis of rectal neuroendocrine tumors

Na Hong, Jin Wang

Na Hong, Jin Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. [wangjin3@medmail.com.cn](mailto:wangjin3@medmail.com.cn)

Received: 2016-08-30  
Revised: 2016-09-22  
Accepted: 2016-10-08  
Published online: 2016-11-28

### Abstract

To analyze the clinical and pathological features and prognosis of rectal neuroendocrine

neoplasms (NENs) to improve the diagnosis and treatment of this disease and reduce its misdiagnosis and missed diagnosis.

### METHODS

We collected the clinical data of 84 patients with rectal NENs, who were diagnosed by endoscopic biopsy or surgical pathologic examination at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 2012 to April 2015. The clinical manifestations, pathological manifestations, diagnosis, treatment and prognosis were analyzed.

### RESULTS

The average age of the 84 patients was 48.8 ± 13.4 years (range 21-70, years), and there were 52 (61.9%) males. Main symptoms were bowel habit change, gastrointestinal bleeding and abdominal pain, and there was no carcinoid syndrome. Pathological grading results were: G1 in 40 (47.6%) cases, G2 in 40 (47.6%), and G3 in 4 (4.8%). With regard to immunohistochemical markers, all cases were positive for Syn, 58 (69.0%) cases were positive for CgA, and 36 (42.9%) positive for NSE. Of all the patients, 20 were treated by endoscopic therapy, 56 treated by surgery, and 8 by palliative care. Twelve (14.3%) cases developed metastases, including lymph node metastasis in eight cases and liver metastasis in four cases. The median follow-up period was 16 mo (3-32 mo). During follow-up, four cases recurred and eight cases died.

### CONCLUSION

Rectal NENs are a group of low grade malignant tumors with atypical clinical manifestations and relatively good prognosis.

### 同行评议者

陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 李华, 教授, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心; 王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病肝胆外科

The awareness of rectal NENs should be improved. Suspicious lesions that cannot be diagnosed by endoscopic biopsy should be subject to pathological examination as early as possible to reduce the misdiagnosis and missed diagnosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Neuroendocrine tumors of the rectum; Clinical features; Prognosis

Hong N, Wang J. Clinical and pathological characteristics and prognosis of rectal neuroendocrine tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(33): 4526-4530 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4526.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4526>

## 摘要

### 目的

探讨84例直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的临床病理特征、预后分析,以提高对该疾病的认识水平,减少误诊及漏诊。

### 方法

收集2012-04/2015-04 3年间郑州大学第一附属医院内镜活检或手术病理检查确诊为NENs的84份患者的临床资料,对其临床表现、病理特征、诊断、治疗及预后进行分析。

### 结果

本组84例NENs患者,年龄范围21-70岁,平均48.8岁±13.4岁,其中男性52例(61.9%),主要症状为排便习惯改变、便血和腹痛,均无类癌综合征表现。病理分级G1级40例(47.6%),G2级40例(47.6%),G3级4例(4.8%);免疫组织化学指标突触素(Syn)阳性率者84例(100%),嗜铬颗粒蛋白(CgA)阳性者58例(69.0%),神经元特异性烯醇化酶(NSE)阳性者36例(42.9%)。其中,20例行内镜下治疗,56例行外科手术治疗,8例姑息治疗;发生转移者12例(14.3%),其中淋巴结转移8例,肝转移者4例。随访时间中位数为16 mo(3-32 mo)。随访期内,共有4例(4.8%)复发,8例(9.5%)死亡。

### 结论

NENs是一种临床表现不典型、预后相对较好的低度恶性肿瘤,临床工作中应提高对其的认识,对内镜下难以确诊的可疑病变组织尽早行组织活检,减少误诊及漏诊。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 直肠神经内分泌肿瘤; 临床特征; 预后

**核心提要:** 本文通过对84例直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的临床特征及预后分析显示NENs是一种临床表现不典型、预后相对较好的低度恶性肿瘤,特异性免疫组织化学指标是: CgA和NSE, 对于一些早期确诊病变, 应尽可能行内镜下治疗。

## ■ 研究前沿

关于NENs病因及治疗,尤其是新型靶向药物治疗及介入治疗仍需进一步探讨,及其与传统治疗方法的对比仍需大样本数据的支持。

洪娜, 王进. 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后. *世界华人消化杂志* 2016; 24(33): 4526-4530 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4526.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4526>

## 0 引言

直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一种少见的起源于肠道神经内分泌细胞的惰性肿瘤,呈低度恶性,少部分可伴有类癌综合征的表现。最新的SEER数据表明约61%的神经内分泌肿瘤发生在胃肠道及胰腺,而直肠是其最好发的部位,约占所有神经内分泌肿瘤的17.7%<sup>[1]</sup>,约占所有直肠肿瘤的1.1%-1.3%<sup>[2,3]</sup>。近年来,随着人们对NENs认识的提高,其检出率及诊断率也所提高,本文将对所收集的84例NENs的临床病理特征及预后进行分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2012-04/2015-04郑州大学第一附属医院内镜活检或术后病理确诊为NENs的84份患者的临床资料。回顾性分析纳入患者的一般临床特征、病理分级、治疗方式等,并对所有采用电话随访、住院或门诊复查的方式进行随访,并收集相关资料进行分析。

### 1.2 方法

**1.2.1 分类及分级标准:** 分类标准采用2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NETs)的命名和分类标准<sup>[4,5]</sup>,将其分成三大类: NET: 分化良好的神经内分泌瘤; NEC: 低分化的神经内分泌癌; MANEC: 肿瘤的内分泌细胞(至少占有所有肿瘤细胞的30%)中有非内分泌成分(常为腺癌结构),称为混合性腺-神经内分泌癌。分级标准采用2010年欧洲神经内分泌肿瘤协会分级

## ■ 相关报道

Li等认为NEN是一类具有恶性潜能的肿瘤,在标准化治疗干预下,恶性潜能高低直接决定预后,高分化的NEN,如能早期诊断,早期治疗,其预后较好,5年生存率>90%。

创新点

既往文献多以分析NEN的临床病理特征为主, 本文通过对所收集病例的随访, 并进一步对死亡及复发两组预后分析, 通过数据支持NENs低度恶性的特点.

表 1 患者临床症状及肿瘤特征分析

临床症状或肿瘤特征	n(%)
临床症状	
排便习惯改变	40(47.6)
便血	20(23.8)
腹痛	24(28.6)
肛周不适	4(4.8)
消瘦	4(4.8)
体检无症状者	12(14.3)
病理分级	
G1级	40(47.6)
G2级	40(47.6)
G3级	4(9.5)
生化标志物	
Syn阳性	84(100)
CgA阳性	58(69.0)
NSE阳性	36(42.9)

标准以核分裂数(10 HPF)及Ki-67阳性指数为参考, 将其分为神经内分泌瘤G1级(核分裂数<2/10 HPF, Ki-67阳性指数≤2%), 神经内分泌瘤G2级(核分裂数: 2-20/10 HPF, Ki-67阳性指数3-20%), 神经内分泌瘤G3级(核分裂数20/10 HPF, Ki-67阳性指数>20%).

1.2.2 治疗方法: 20例行内镜下治疗, 其中12例行ESD, 5例行EMR, 3例行电频烧灼术; 56例行外科手术治疗(经肛门直肠肿物切除术25例, 经腹直肠癌根治术31例), 其中6例因直径>1.5 cm内镜下治疗后切缘不尽后追加经腹直肠癌根治术; 姑息治疗8例, 其中4例行化疗, 4例未治疗.

统计学处理 本研究采用SPSS19.0统计分析软件进行数据处理, 计量资料统计描述用mean±SD表示, 随访时间采用中位数(最小值-最大值)表示, 计数资料以例数(百分比)的形式进行表示. 采用Kaplan-Meier法来评估患者在随访期内复发和死亡情况.

2 结果

2.1 一般临床特点 年龄及性别构成比: 患者的平均年龄为48.8岁±13.4岁(21-70岁), 其中男性52例(61.9%), 男女发病比例为1.62:1. 随访时间中位数为16 mo(3-32 mo), 随访率为91.7%(77/84).

2.2 患者临床症状 患者的临床表现无特异性, 包括大便习惯改变(包括便秘、便溏、便秘、排便不尽感等)者40例(47.6%), 便血者20例

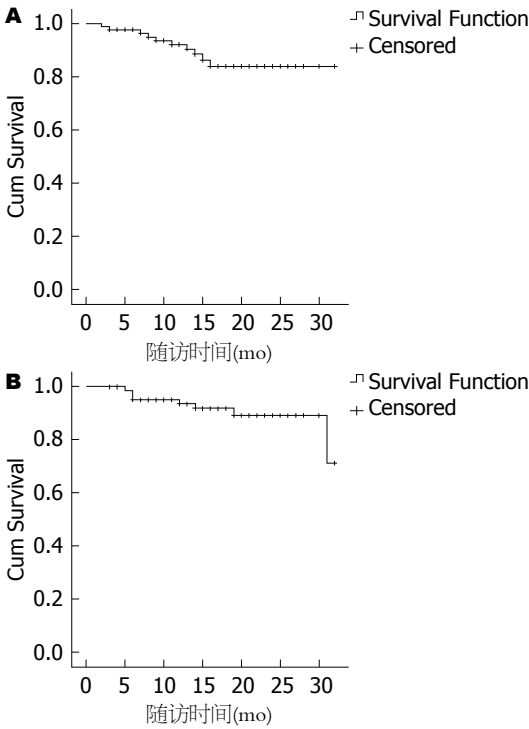


图 1 复发及死亡生存曲线图. A: 复发; B: 死亡.

(23.8%), 腹痛者24例(28.6%), 肛周不适者4例(4.8%), 消瘦者4例(4.8%), 体检无症状者12例(14.3%), 所有患者均无类癌综合征表现(表1).

84例患者中有23例有高血压、糖尿病或二者兼有, 15例有冠心病, 3例有脑梗塞, 2例有慢性乙型病毒性肝炎, 所收集病例均无合并其他恶性肿瘤性疾病.

2.3 肿瘤特点分析 肿瘤大小0.2-3.0 cm, 平均为1.21 cm±0.72 cm; 肿瘤发生位置距肛门距离为3-10 cm, 平均为6.19 cm±1.90 cm.

采用欧洲神经内分泌肿瘤协会分级标准, G1级40例(47.6%), G2级36例(42.8%), G3级8例(9.5%). 免疫组织化学结果: Syn阳性率者84例(100%), CgA阳性者58例(69.0%), NSE阳性者36例(42.9%)(表1).

2.4 预后分析 发生转移者12例(14.3%), 其中淋巴结转移8例, 肝转移4例. 本研究84例患者随访期内, 共有4例(4.8%)复发, 8例(9.5%)死亡, 7例失访, 随访率为77/84(91.7%). 死亡患者中有6例死于肿瘤晚期消耗, 1例死于肺心病, 1例死于脑出血, 采用Kaplan-Meier法对复发和死亡进行生存分析, 生存曲线如图1.

3 讨论

NENs是一组起源于肠道嗜铬细胞的低度恶性肿瘤, 具有生长缓慢、分布范围广、转移率低等



特点, 由于其发病率较低, 临床表现及内镜下表现不典型, 且缺乏特异性肿瘤标志物, 故其诊断较为困难, 误诊及漏诊率较高. 本研究84例患者中, 临床表现均无特异性, 与直肠其他疾病难以鉴别, 有10例在外院首次肠镜下活检病理均提示为息肉或是腺瘤, 后经郑州大学第一附属医院病理确诊为神经内分泌肿瘤, 误诊率高达11.9%. 郭林杰等<sup>[6]</sup>研究显示, 我国胃肠胰神经内分泌肿瘤的误诊率可高达55.1%(1544/2802). 因此, 对肠镜下可疑为神经内分泌肿瘤的病变有再次或多次活检的必要性.

本研究所收集的所有病例均为单发, 分类标准采用2010年WHO对GEP-NETs的命名和分类标准, 均为NET或NEC, 无MANEC. 15例合并有直肠或结肠息肉, 无合并结直肠腺瘤, 但有研究证实神经内分泌肿瘤合并其他恶性肿瘤的危险度增加. Kato等<sup>[7]</sup>推测神经内分泌肿瘤与肠道腺瘤的发生机制可能有共同途径, 其研究发现CK20阳性同步发生在大细胞神经内分泌肿瘤及结直肠腺瘤, 这表明不同类型的胃肠道肿瘤在早期肿瘤形成早期可能拥有一个相似的基因突变而起源于共同的干细胞克隆. 因此, 仍有必要对确诊为神经内分泌肿瘤的患者提高可能存在其他恶性肿瘤的警惕. 84例NEN肿瘤大小为0.2-3.0 cm, 其中4例G3级肿瘤大小为1.5-3.0 cm, 且浸润深度均在黏膜下层. 考虑不同组织学类型可能与肿瘤大小有关, 肿瘤越大, 浸润越深, 分级越高, Ki-67增殖指数越高, 肿瘤细胞增殖活性就越高, 就越易发生转移<sup>[8]</sup>. 本研究中的4例G3级患者中, 3例发生肝转移, 1例发生淋巴结转移, 可见肿瘤大小与转移率发生之间存在一定的相关性.

由于NET生长缓慢的特性, 对于发生肝转移的患者是否行肝脏手术治疗仍存在争议. Valadares等<sup>[9]</sup>对22例首发于胰腺及胃肠道的伴发肝转移的神经内分泌肿瘤行肝脏手术治疗病例, 进行平均为37 mo的随访, 其5年总体生存率为44.2%, 术后复发率为46.1%. 也有研究报道<sup>[10]</sup>, 肝脏手术包括肝移植对于年龄小于50岁且Ki-67指数低表达的患者更有益. 本文中4例肝转移患者3例行化疗, 1例未治疗, 均未行肝脏手术治疗. 由于本研究样本量的限制, 对其长期生存及术后复发情况的说明力度是不够的.

近年来随着内镜技术的发展, 由于其无

创、经济、住院时间短、术后并发症少等特点日渐成为一种新的趋势, 主要术式包括ESD和EMR, 由于NEN低转移性, 对于直径<10 mm且没有肌层及固有肌层浸润的直肠NEN可行内镜下直接切除术, 然而大多数NEN浸润至黏膜肌层并形成结节样病变, 因此, ESD或EMR是一种比较不错的选择<sup>[11]</sup>. 但是关于内镜治疗或是外科手术治疗, 其预后好坏则需要更大样本及的数据支持及更长期的随访.

发病部位是影响胃肠道NEN生存的重要因素因素, Tsikitis等<sup>[12]</sup>研究发现直肠和阑尾NEN预后最好, 5年生存率分别为95.6%和90.3%. 由于本研究对84例直肠NEN随访时间较短, 仅4例复发和8例死亡, 可见直肠NEN低度恶性、预后好的特点.

总之, NENs是一种临床表现不典型、预后相对较好的低度恶性肿瘤, 临床工作中应提高对其的认识, 对内镜下难以确诊的可疑病变组织尽早行组织活检, 减少误诊及漏诊, 并加强对内镜下治疗新技术的学习, 争取做到早发现、早治疗, 以期提高患者生活质量, 延长生存期.

#### 4 参考文献

- 1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 2 Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-569 [PMID: 1157019]
- 3 Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan EL, Sugimoto J, Shen KL, Lee CH, Straus FH. Rectal carcinoid tumors--treatment and prognosis. *Surgery* 1983; 94: 670-676 [PMID: 6623366]
- 4 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 11-20
- 5 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]
- 6 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析. *胃肠病学* 2012; 5: 276-278
- 7 Kato T, Terashima T, Tomida S, Yamaguchi T, Kawamura H, Kimura N, Ohtani H. Cytokeratin 20-positive large cell neuroendocrine carcinoma of the colon. *Pathol Int* 2005; 55: 524-529 [PMID: 16111111]

#### 应用要点

对NENs进行科学的分类、分级, 对于制定合理的治疗方案及判断预后至关重要, 对于早期病变, 内镜治疗由于其经济、无创、术后并发症少等优点或许会成为一种更好的选择.

#### ■同行评价

本文为回顾性研究, 纳入病例尚可, 病理分级符合国际规范, 观察指标具有临床意义, 计数及计量资料清楚, 统计方法正确, 结果较可靠, 具有一定临床指导意义。

- 15998383 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01864.x]
- 8 刘志, 张新华, 汪芳裕, 周航波, 章如松, 周晓军. 直肠类癌20例临床病理分析. 临床与实验病理学杂志 2007; 4: 416-419
- 9 Valadares LJ, Costa Junior W, Ribeiro HS, Diniz AL, Coimbra FJ, Herman P. Resection of liver metastasis from neuroendocrine tumors: evaluation of results and prognostic factors. *Rev Col Bras Cir* 2015; 42: 25-31 [PMID: 25992697 DOI: 10.1590/0100-69912015001006]
- 10 Ahlman H, Friman S, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wängberg B, Olausson M. Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 265-269 [PMID: 15153443 DOI: 10.1196/annals.1294.029]
- 11 Son HJ, Sohn DK, Hong CW, Han KS, Kim BC, Park JW, Choi HS, Chang HJ, Oh JH. Factors associated with complete local excision of small rectal carcinoid tumor. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 57-61 [PMID: 22821140 DOI: 10.1007/s00384-012-1538-z]
- 12 Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012; 3: 292-302 [PMID: 22773933 DOI: 10.7150/jca.4502]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### •消息•

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

