

结肠神经内分泌瘤G2一例个案报道并文献复习

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜

■ 背景资料

神经内分泌瘤是一类起源于神经内分泌细胞, 发病率低且具有分子和生物学行为异质性的肿瘤。本文介绍了一例结肠神经内分泌瘤G2的诊治经过, 以期对临床医生有所帮助。

韩露, 欧洋, 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东省济南市 250022

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜, 山东大学附属山东省肿瘤医院肝胆外科 山东省医学科学院 山东省济南市 250117

李胜, 山东省医学科学院 山东省济南市 250022

韩露, 在读硕士, 主要从事外科学(肝胆外科)的研究。

基金项目: 山东省医学科学院医药卫生科技创新工程。

作者贡献分布: 韩露负责撰写文章; 欧洋收集病例资料与查阅文献; 崔凯负责手术操作; 李胜审校。

通讯作者: 李胜, 研究员, 250117, 山东省济南市济兗路440号, 山东大学附属山东省肿瘤医院肝胆外科, 山东省医学科学院. drlisheng@sohu.com

电话: 0531-67626242

收稿日期: 2017-01-13

修回日期: 2017-02-17

接受日期: 2017-03-20

在线出版日期: 2017-05-08

Correspondence to: Sheng Li, Researcher, Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University; Shandong Academy of Medical Sciences, 440 Jiyan Road, Ji'nan 250117, Shandong Province, China. drlisheng@sohu.com

Received: 2017-01-13

Revised: 2017-02-17

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-05-08

Abstract

Neuroendocrine tumors are derived from neuroendocrine cells and have a low incidence and heterogeneous molecular and biological behaviors. Here we report a case of grade 2 neuroendocrine tumor of the right colon with multiple lymph node metastases in order to raise the clinicians' awareness of this rare entity.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neuroendocrine tumor; Colon; Diagnosis

Han L, Cui K, Ou Y, Li S. Grade 2 neuroendocrine tumor of the colon: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1218-1222
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1218.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1218>

■ 同行评议者

陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 高道键, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

Grade 2 neuroendocrine tumor of the colon: A case report and literature review

Lu Han, Kai Cui, Yang Ou, Sheng Li

Lu Han, Yang Ou, School of Medical and Life Sciences, University of Ji'nan-Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250022, Shandong Province, China

Lu Han, Kai Cui, Yang Ou, Sheng Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University; Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250117, Shandong Province, China

Sheng Li, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250022, Shandong province, China

Supported by: Medical Science and Technology Innovation Project of Shandong Academy of Medical Sciences.

摘要

神经内分泌瘤是一类起源于神经内分泌细胞, 发病率低且具有分子和生物学行为异质性的肿瘤。现报道一例右半结肠神经内分泌瘤G2伴多发淋巴结转移患者, 以期对临床工作者有所帮助。

关键词: 神经内分泌瘤; 结肠; 诊断

核心提要: 结肠神经内分泌瘤发病率低, 结肠神经内分泌瘤临床表现、影像学和实验室检查缺乏特异性, 初诊时被误诊为结肠癌, 医生缺乏对该病的认识。本例患者影像学和实验室也与结肠癌相似, 无特异性。值得注意的是本例患者两次行结肠镜检查均未取到病理, 此时可以考虑再次行B超或CT引导穿刺活检, 避免误诊。

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜. 结肠神经内分泌瘤G2—例个案报道并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1218–1222
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1218.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1218>

0 引言

神经内分泌瘤是一类起源于神经内分泌细胞, 发病率低且具有分子和生物学行为异质性的肿瘤。神经内分泌细胞遍布全身, 其主要分布于胃肠道、胰腺、肺、甲状腺、肾上腺以及其他许多器官。在美国, 结肠神经内分泌瘤约占全部神经内分泌瘤的7.5%(除去最常见的阑尾和盲肠NET约占29.8%)^[1,2], 欧洲约占4%-7%^[3-5], 亚洲约占8%^[6]。1973年到2004年间, 美国SEER数据库记录的结肠神经内分泌瘤发病率从约0.02/100000增加到约0.2/100000^[7], 右半结肠较左半结肠更为多见^[8]。目前, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将神经内分泌肿瘤分为神经内分泌瘤和神经内分泌癌两大类, 分类的主要依据肿瘤组织分化程度和细胞增殖活性(有丝分裂计数和Ki-67指数)^[9]。本文介绍了一例结肠神经内分泌瘤G2的诊治经过, 现报道如下。

1 病例报告

患者, 女, 52岁。因反复腹痛伴贫血5 mo, 右腹肿块1 wk入院。查体示贫血貌, 右肋弓下触及一肿块, 呈分叶状, 大者约5 cm×6 cm, 轻压痛, 活动。实验室检查示血常规提示血红蛋白50-60 g/L, 糖类抗原72-4(85.13 U/mL)和癌胚抗原(38.84 ng/mL)显著增高, CA19-9正常。患者入院后两次结肠镜检查均未取到肿瘤组织。初诊时综合分析患者的年龄, 临床表现, 肿瘤标志物(CEA、CA72-4), 肿瘤细胞学及影

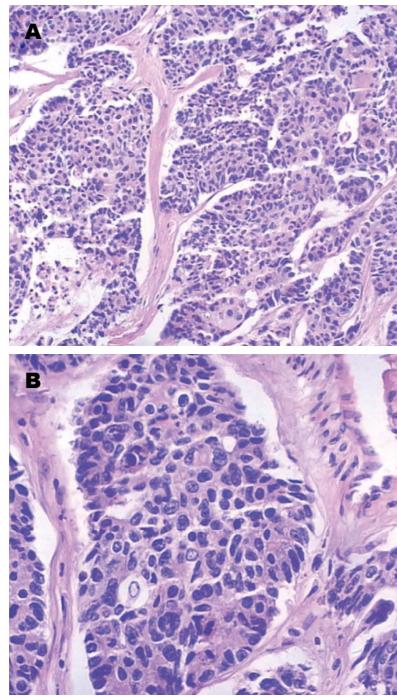


图 1 HE染色. A: ×100; B: ×200. HE染色中可见肿瘤细胞排列呈团块状, 周围细胞排列成栅栏状, 瘤细胞伴一定程度的异形性, 核多形, 染色质增多, 核仁清楚并见核分裂象。

像学表现误诊为晚期结肠癌。患者已有多发淋巴结转移, 遂对其进行了新辅助化疗。第4周期FOLFOX方案化疗前患者出现右半结肠不完全性肠梗阻, 行右半结肠切除术切除梗阻部位和肿瘤。术后病理H-E染色, 镜下见肿瘤细胞排列呈团块状, 周围细胞排列成栅栏状, 瘤细胞伴一定程度的异形性, 核多形, 染色质增多, 核仁清楚并见核分裂象(图1)。免疫组织化学见CK8/18、CK20、CgA、Ki-67、Syn染色阳性, 核分裂象计数2-20个/10HPF, Ki-67指数3%-20%(图2)。病理确诊为结肠神经内分泌瘤G2。

术后给予患者2 wk期奥铂+VP方案化疗, 病情仍未控制, 后改用CPT-11+PPD方案, 第4周期加用长效奥曲肽增强疗效(因服药后腹泻严重遂停用长效奥曲肽)。4周期CPT-11+PPD方案化疗后患者骨髓抑制严重, 无法继续化疗, 给予腹部病灶适形放射治疗减轻腹痛。多程放疗治疗后, 病情仍持续进展。患者最终死亡, 总生存期为17 mo。

2 讨论

神经内分泌肿瘤最常见于肺和胃肠胰系统的器官^[10], 胃肠胰系统神经内分泌瘤是起源于人体弥散神经内分泌系统和胰岛细胞的具有异

■研发前沿
结肠神经内分泌肿瘤发病率低, 临床诊断缺乏特异性, 结肠神经内分泌肿瘤确诊依据是组织病理; 对于结肠神经内分泌肿瘤治疗目前采用手术联合放化疗, 根治性手术的价值目前尚无共识。

■相关报道

目前对于结肠神经内分泌肿瘤确诊依据是组织病理, 结肠神经内分泌肿瘤治疗, 尤其是根治性手术的治疗因无多中心的大样本研究, 因此尚无共识。

创新盘点

本文报道病例提示结肠神经内分泌肿瘤，实验室检查示血常规提示血红蛋白50-60 g/L，糖类抗原72-4(85.13 U/mL)和癌胚抗原(38.84 ng/mL)显著增高，CA19-9正常。两次结肠镜检查均未取到肿瘤组织。初诊时综合分析患者的年龄，临床表现，肿瘤标志物(CEA、CA72-4)，肿瘤细胞学及影像学表现误诊为晚期结肠癌。病理H-E染色，镜下见肿瘤细胞排列呈团块状，周围细胞排列成栅栏状，瘤细胞伴一定程度的异形性，核多形，染色质增多，核仁清楚并见核分裂象。免疫组织化学见CK8/18、CK20、CgA、Ki-67、Syn染色阳性，核分裂象计数2-20个/10HPF，Ki-67指数3%-20%。病理确诊为结肠神经内分泌癌G2

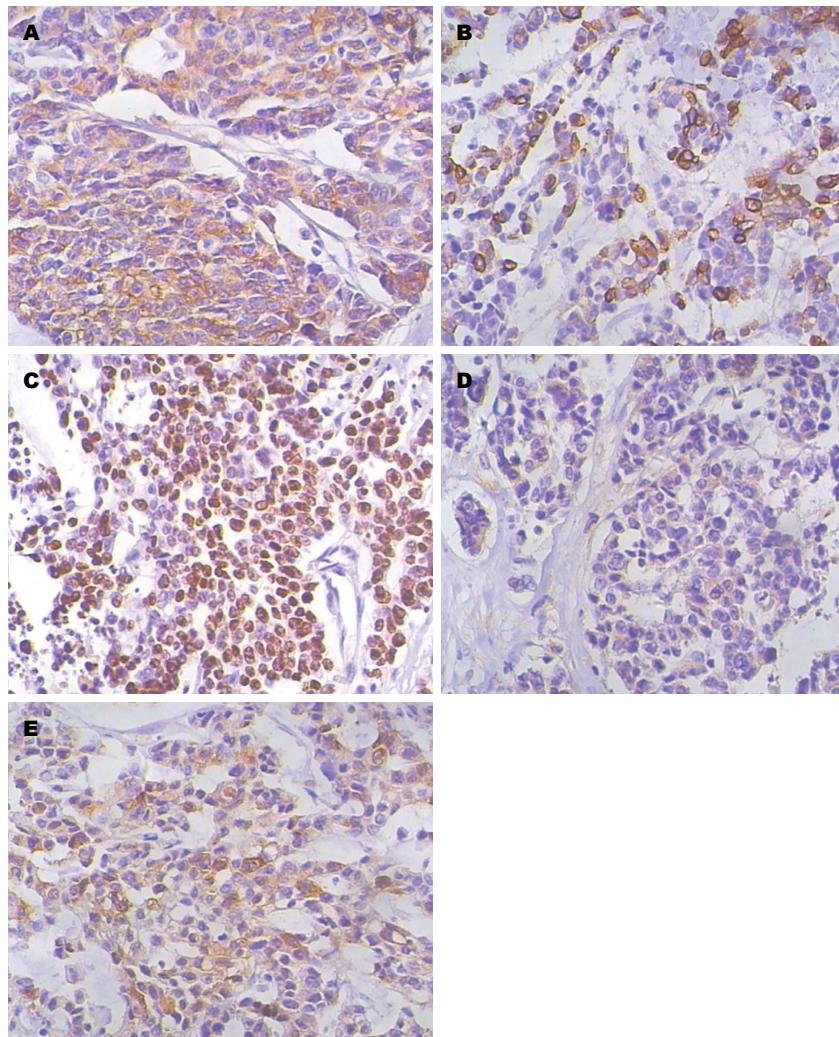


图 3 免疫组织化学染色(×200) A: CK8/18阳性; B: CK20阳性; C: G-AP阳性; D: Ki-67指数2%-20%; E: S-100阳性

质性的一组肿瘤^[11]。既往认为胃肠胰神经内分泌肿瘤发病率低，但随着肿瘤筛查诊断技术的进步、对于该肿瘤重视程度的提高以及疾病自身发病率的增加，近20-30年间，GEP-NET的发病率呈明显上升趋势^[1,12]。澳大利亚GEP-NET的发病率从1980-1989年的1.70/10万上升至2000-2006年的3.30/10万^[13]。瑞士、瑞典和挪威是欧洲地区GEP-NET发病率较高的国家，其年发病率为(2.5-5.0)/10万^[14-16]。日本2005年胰腺NET的年发病率为1.01/10万，胃肠道NET的年发病率为2.10/10万^[6]。结肠NEN占所有神经内分泌肿瘤的7.8%^[17]。

2010年的WHO分类根据肿瘤增殖分数(核分裂象计数或Ki67指数)将神经内分泌肿瘤分为5类: 神经内分泌瘤G1(类癌 分裂象Mitotic count<2个/10HPF, Ki67 index≤2%)、神经内分泌瘤G2(非典型类癌 Mitotic count 2-20个/10HPF,

Ki67 index 3%-20%)、神经内分泌瘤G3(神经内分泌癌 小细胞/大细胞型 Mitotic count>20个/10HPF, Ki67 index>20%)、混合性腺-神经内分泌癌(两种组分各占30%以上)、增生和瘤前病变^[18]. 本例患者属于神经内分泌肿瘤G2(不典型类癌).

GEP-NET发病率低且缺乏特异性临床表现,早期诊断较为困难。其确诊依据是组织病理。目前对病理学家来说高分化神经内分泌瘤(G1和G2)的诊断并不困难^[19]。神经内分泌瘤细胞兼有上皮细胞分化及内分泌细胞分化的特征,因此用上皮性标志物如keratin、EMA、CEA等可呈阳性反应,同时用内分泌细胞的共同标志物如NSE、CGA、Syn等均可呈现阳性。NSE最敏感,但特异性不强,而Syn特异性强但不敏感。因此一般多采用几种抗体同时标记,以利神经内分泌肿瘤的诊断^[20]。

根据欧洲神经内分泌肿瘤学会共识指南, 直径<2 cm的结肠神经内分泌瘤可在内镜下直接切除, 对于内镜下不能完全切除或G3型神经内分泌瘤建议行手术切除。直径>2 cm的结肠神经内分泌瘤建议行局部结肠切除加引流区域淋巴结清扫^[17]。

神经内分泌肿瘤的药物治疗包括全身化疗和生物治疗。全身化疗主要用于转移性NETs(G2)以及任何部位的G3患者, 对G1或G2期患者并不适用^[21]。晚期非功能性G1/G2 NEN患者推荐SSA+依维莫司治疗; 进展期患者推荐5-氟尿嘧啶为主的化疗方案(如5-Fu+阿霉素+链脲霉素); 神经内分泌癌患者则推荐铂类化疗药物^[17]。

生长抑素类似物已广泛应用于激素综合征的疾病控制。2009年, 德国研究小组报告了PROMID多中心的研究结果, 前瞻性地比较了奥曲肽长效制剂对比安慰剂治疗初治中肠NET患者的临床疗效。结果显示, 接受长效奥曲肽制剂治疗的患者的疾病进展时间(TTP)得到显著改善(危险度为0.34, 95%CI: 0.2-0.59; $P<0.001$), 两组患者的中位TTP分别为14.3 mo和6.0 mo, 但两组总体生存期无显著性差异^[22]。Shen等^[23]对1999/1-2009/12间SEER-Medicare数据库中65岁以上的神经内分泌瘤患者进行统计分析。该研究将患者分成确诊12 mo内接受长效奥曲肽治疗和同期未接受长效奥曲肽治疗两组。多因素回归分析显示长效奥曲肽能显著提高有远处转移的(HR = 0.68, $P<0.001$)伴(HR = 0.65, $P = 0.003$)或不伴(HR = 0.55, $P = 0.002$)类癌综合征患者的生存期, 而对肿瘤局限或局部浸润的患者使用长效奥曲肽并无生存获益。

此外, 对于浸润性或不能手术的G1/G2 NEN, 若其他治疗手段无效, 同时奥曲肽扫描阳性(存在生长抑素受体), 可以考虑给予肽受体放射性同位素(peptide receptor targeted radiotherapy, PRRT)治疗^[17]。

结肠神经内分泌瘤的5年生存率在胃肠道NEN中最低, 约40%-70%, 主要取决于肿瘤的大小、分化程度和临床分期^[1,2,24]。2004年SEER中的数据显示肿瘤局限、局部浸润及远处转移的患者的生存期分别为261、36和5 mo^[1]。转移性或晚期中肠NET无法治愈, 最佳的治疗方案是采用多学科诊疗模式^[24]。

本例患者初诊时被误诊为结肠癌。分析其原因首先是结肠神经内分泌瘤临床表现、影像学和实验室检查缺乏特异性。本例患者因反复腹痛伴贫血5 mo, 右腹肿块1 wk入院, 影像学和实验室也与结肠癌相似, 无特异性。值得注意的是本例患者两次行结肠镜检查均未能取到病理, 此时可以考虑再次行B超或CT引导穿刺活检, 避免误诊。其次结肠神经内分泌瘤发病率低, 临幊上极少遇到, 医生缺乏对该病的认识。目前结肠神经内分泌瘤的治疗仍以手术切除为主。本例患者术前化疗期间出现了不完全性肠梗阻。因此, 对于晚期结肠神经内分泌瘤患者来说, 若姑息性手术可以施行, 应尽快考虑手术治疗, 以免延误病情, 导致并发症的出现。

应用要点
结肠神经内分泌肿瘤临幊实践中应注意与结肠癌鉴别, 临幊表现、辅助检查及影像学表现特点具有一定价值, 治疗前应尽可能获取组织病理检查确诊。

3 参考文献

- 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]
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959 [PMID: 12569593 DOI: 10.1002/cncr.11105]
- 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]
- Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-1803 [PMID: 20139156 DOI: 10.1093/annonc/mdq022]
- Ploeger U, Kloepfel G, Wiedemann B, Lohmann R. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 349-363 [PMID: 19776553 DOI: 10.1159/000242109]
- Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto

同行评价

本文报道了1例误诊为晚期结肠癌的神经内分泌癌的病例, 并复习了相关文献, 具有一定的意义。

- 7 I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234-243 [PMID: 20058030 DOI: 10.1007/s00535-009-0194-8]
- 8 Caplin M, Sundin A, Nilsson O, Baum RP, Klose KJ, Kelesttimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97 [PMID: 22261972 DOI: 10.1159/000335594]
- 9 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18 vii [PMID: 21349409 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.005]
- 10 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th edn. Lyon: IARC, 2010
- 11 Ilett EE, Langer SW, Olsen IH, Federspiel B, Kjær A, Knigge U. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5: 119-176 [PMID: 26854147 DOI: 10.3390/diagnostics5020119]
- 12 Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciaffardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5377-5384 [PMID: 18803349 DOI: 10.3748/WJG.14.5377]
- 13 Hallet J, Law CH, Karanicolas PJ, Sasin R, Liu N, Singh S. Rural-urban disparities in incidence and outcomes of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of 6271 cases. *Cancer* 2015; 121: 2214-2221 [PMID: 25823667 DOI: 10.1002/cncr.29338]
- 14 Luke C, Price T, Townsend A, Karapetis C, Kotasek D, Singhal N, Tracey E, Roder D. Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 931-938 [PMID: 20419344 DOI: 10.1007/s10552-010-9519-4]
- 15 Oberg K. Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology. *Tumori* 2010; 96: 797-801 [PMID: 21302634]
- 16 Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-2664 [PMID: 18853416 DOI: 10.1002/cncr.23883]
- 17 Kunz PL, Fisher GA. Advances in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3: 79-86 [PMID: 21694850]
- 18 Starzyńska T, Deptała A, Królicki L, Kunikowska J, Londzin-Olesik M, Nasierowska-Guttmejer A, Ruchała M, Strzelczyk J, Szawłowski A, Zgliczyński W, Kos-Kudła B. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2013; 64: 494-504 [PMID: 24431120 DOI: 10.5603/EP.2013.0032]
- 19 Komatsubara T, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Morimoto M, Ito H, Lefor AK, Sata N, Fukushima N. Endocrine cell carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathological evaluation. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 1-6 [PMID: 26699873 DOI: 10.1007/s12328-015-0623-6]
- 20 Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *Oncologist* 2016; 21: 1191-1199 [PMID: 27401895 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0476]
- 21 Ishida T, Yokoyama H, Sugio K, Kaneko S, Sugimachi K, Hara N, Ohta M. Carcinoid tumor of the lung: clinicopathological and immunohistochemical studies. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 180-187 [PMID: 1374725]
- 22 van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382-393 [PMID: 19488074 DOI: 10.1038/nrendo.2009.105]
- 23 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-4663 [PMID: 19704057 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510]
- 24 Shen C, Shih YC, Xu Y, Yao JC. Octreotide long-acting repeatable among elderly patients with neuroendocrine tumors: a survival analysis of SEER-Medicare data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1656-1665 [PMID: 26315553 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0336]
- 25 Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, Nutting C, Bushnell DL, Caplin ME, Yao JC. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39: 753-766 [PMID: 20664473 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

13>


9 771009 307056