

DOI: 10.12235/E20230001

文章编号: 1007-1989 (2023) 12-0059-06

论著

## 高分化直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

王鑫<sup>1</sup>, 吴琼<sup>1</sup>, 胡益民<sup>1</sup>, 许秀丽<sup>1</sup>, 王喆<sup>1</sup>, 张海辉<sup>2</sup>, 韩双印<sup>2</sup>, 李修岭<sup>2</sup>

(1. 商丘市中心医院 消化科, 河南 商丘 476000; 2. 河南省人民医院 消化科, 河南 郑州 450003)

**摘要:** **目的** 探讨高分化直肠神经内分泌肿瘤(RNET)的临床病理特征及预后。**方法** 回顾性分析2017年8月—2021年12月在该院住院治疗的83例高分化RNET患者的临床资料,包括:临床表现、内镜检查、内镜下治疗、术后并发症、术后病理、随访情况和预后。以2019年世界卫生组织(WHO)确定的消化系统肿瘤分类为标准,根据病理分期,将83例患者分为G<sub>1</sub>期组(72例)和G<sub>2</sub>期组(11例);根据患者瘤体数,将83例患者分为单发RNET组(77例)和多发RNET组(6例);比较两种分组之间嗜铬粒蛋白A(CgA)、突触素(Syn)和CD56的表达情况。**结果** 根据病理结果分组时,G<sub>1</sub>期组CgA阳性率明显高于G<sub>2</sub>期组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.23, P = 0.040$ );根据瘤体数分组时,多发RNET组CgA阳性率明显高于单发RNET组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.74, P = 0.017$ );Syn和CD56在以上两种分组中比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 高分化RNET常无特异性临床表现,多为单发直肠G<sub>1</sub>期,ESD切除安全性高,预后良好,G<sub>1</sub>期患者中CgA阳性率较高,多发RNET患者中CgA阳性率较高。

**关键词:** 高分化;直肠神经内分泌肿瘤(RNET);临床病理特征;嗜铬粒蛋白A(CgA);预后

**中图分类号:** R735.37

## Clinicopathological characteristics and prognosis of well-differentiated rectal neuroendocrine tumor

Wang Xin<sup>1</sup>, Wu Qiong<sup>1</sup>, Hu Yimin<sup>1</sup>, Xu Xiuli<sup>1</sup>, Wang Zhe<sup>1</sup>, Zhang Haihui<sup>2</sup>, Han Shuangyin<sup>2</sup>, Li Xiuling<sup>2</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Central Hospital of Shangqiu, Shangqiu, Henan 476000, China;

2. Department of Gastroenterology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinicopathological characteristics and prognosis of well-differentiated rectal neuroendocrine tumor (RNET). **Methods** A retrospective analysis was conducted using the clinical data from 83 patients with well-differentiated RNET from August 2017 to December 2021, including clinical manifestations, endoscopy, endoscopic treatment, postoperative complications, postoperative pathology, follow-up and prognosis. Pathological results according to the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of digestive system tumors, 83 patients were divided into G<sub>1</sub> stage group (72 cases) and G<sub>2</sub> stage group (11 cases); Based on the number of tumors in the patient, 83 patients were divided into two groups: single RNET group (77 cases) and multiple RNET group (6 cases), the expressions of chromogranin A (CgA), synapsin (Syn) and CD56 were compared among different groups. **Results** Based on pathological findings in the group, G<sub>1</sub> stage group CgA

收稿日期: 2023-01-03

[通信作者] 李修岭, E-mail: zzlixiling@aliyun.com

[作者简介] 第一作者王鑫于河南省人民医院消化内镜中心进修

positive rate was significantly higher than that of G<sub>2</sub> stage group, the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 4.23, P = 0.040$ ); Based on the number of tumors, multiple RNET group CgA positive rate was significantly higher than that of single RNET group, the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 5.74, P = 0.017$ ). It was no significant difference in Syn and CD56 between the two groups ( $P > 0.050$ ). **Conclusion** Well-differentiated RNET has no specific clinical manifestations. It is mostly isolated in G<sub>1</sub> stage and single RNET. ESD is safe and has a good prognosis, the positive rate of CgA is higher in G<sub>1</sub> stage patients, and the positive rate of CgA is higher in patients with multiple RNET.

**Keywords:** well-differentiated; rectal neuroendocrine tumor (RNET); clinicopathological characteristics; chromogranin A (CgA); prognosis

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 又称类癌, 是一类起源于肽能神经元和弥散神经内分泌细胞的异质性肿瘤。1907 年, 由德国病理学家 OBERNDORFER 首次提出<sup>[1]</sup>, 可发生于全身各个内分泌组织和器官, 好发于胃、肠和胰腺等消化系统<sup>[2]</sup>。胃肠胰腺神经内分泌肿瘤 (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NET) 从功能上分为: 功能性肿瘤和无功能性肿瘤两类。功能性肿瘤与肿瘤分泌激素相关, 临床表现为类癌综合征等, 临床上多为无功能性肿瘤, 以占位性病变为主。高分化直肠神经内分泌肿瘤 (rectal neuroendocrine tumor, RNET) 多为无功能性肿瘤, 起病隐匿, 容易误诊或漏诊。近年来, 随着结肠镜筛查的普及, 以及影像学及病理诊断水平的提升, RNET 发病率呈明显上升趋势<sup>[3-5]</sup>。患者数量的增多, 迫切需要临床医生提高对 RNET 的认知, 并制定出规范有效的个体化诊疗方案。本研究通过回顾性分析 2017 年 8 月—2021 年 12 月在河南省人民医院住院治疗的 83 例高分化 RNET 患者的临床资料, 探讨其临床病理特征和预后, 以期对 RNET 的规范化诊疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月—2021 年 12 月在河南省人民医院住院治疗的 83 例高分化 RNET 患者, 回顾性分析患者的临床资料。其中, 男 49 例 (59.04%), 女 34 例 (40.96%); 年龄 25~79 岁, 平均 (50.67 ± 11.75) 岁; 体检发现 30 例 (36.14%), 腹部不适 35 例 (42.19%), 排便异常 24 例 (28.92%), 类癌综合征 0 例 (0.00%); 以 2019 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 确定的消化系统肿瘤分类为标准<sup>[6]</sup>, 根据病理分期, 将 83 例患者分为: G<sub>1</sub> 期组 (72

例) 和 G<sub>2</sub> 期组 (11 例); 根据患者瘤体数, 将 83 例患者分为: 单发 RNET 组 (77 例) 和多发 RNET 组 (6 例)。

纳入标准: 经病理学确诊为高分化 RNET; 相关临床资料完整。排除标准: 合并有恶性肿瘤、心、肝、肾功能不全、免疫系统和血液系统疾病等。由于本研究对患者不存在潜在危险, 已经过河南省人民医院和商丘市中心医院伦理委员会批准, 免除患者知情同意过程。

### 1.2 方法

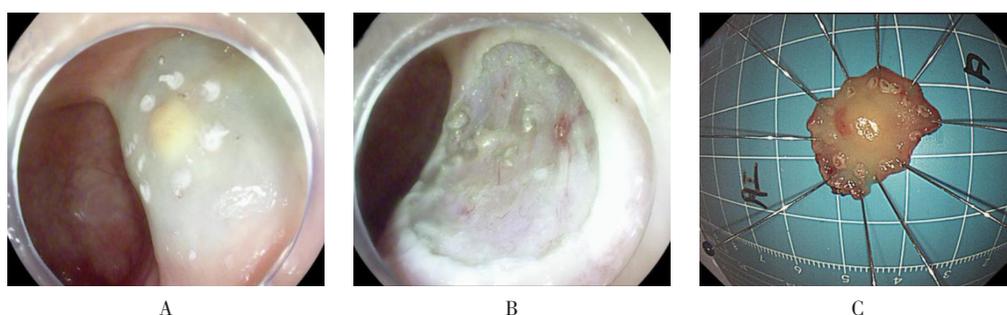
**1.2.1 内镜检查** 采用白光模式观察瘤体位置、形态、颜色、表面黏膜情况和活动度。采用脱气水充盈法, 对瘤体进行超声扫描, 观察瘤体的起源层次、边界、内部回声和大小。

**1.2.2 手术方法** 采用内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD)。Dual 刀在瘤体基底部周围 0.5 cm 处行电凝标记, 黏膜下注射亚甲蓝和甘油果糖 (肾上腺素) 注射液, 抬举征阳性后, 用 Dual 刀沿瘤体边缘标记点环周切开, 再沿黏膜下层剥离至瘤体与肌层分离, 创面出血点予以直接电凝止血或止血钳钳夹电凝止血, 必要时应用钛夹封闭, 标本取出固定后, 送病理。见图 1。

**1.2.3 术后处理** 术后患者禁食禁水, 应用抗生素和止血药物, 对症支持治疗, 严密观察患者排便情况及腹部体征等。

**1.2.4 病理学检查** 切除的标本, 首先经福尔马林浸泡、固定、脱水、石蜡包埋和切片, 用免疫组化法 [嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CgA)、突触素 (synapsin, Syn) 和 CD56] 行病理检查。

**1.2.5 随访** 采用门诊随访和电话随访两种方式, 随访截止日期为 2022 年 8 月, 随访内容包括: 临床表现, 复发转移情况和生存情况。



A: Dual刀在瘤体基底部边缘约0.5 cm处行电凝标记, 黏膜下注射亚甲蓝和甘油果糖(肾上腺素)注射液, 抬举征阳性; B: Dual刀沿瘤体边缘标记点环周切开后, 沿黏膜下层剥离至瘤体与肌层分离, 创面出血点予以直接电凝止血; C: 标本取出固定后送病理。

图1 高分化RNET ESD经过

Fig.1 ESD process of well-differentiated RNET

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示; 计数资料以例(%)表示, 比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验、连续校正 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 病理特征

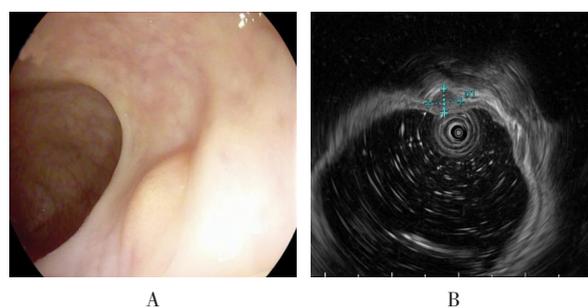
**2.1.1 内镜下特征** 白光内镜观察, 瘤体位于距肛门2.0~10.0 cm处, 平均(5.37 $\pm$ 2.32) cm, 广基息肉样隆起, 表面淡黄色或与周围黏膜颜色相近, 2例(2.41%)表面呈糜烂状, 其余表面黏膜光滑, 活动度好; 超声内镜观察, 瘤体与黏膜肌层或黏膜下层延续, 边界清晰, 为回声欠均匀的低回声病变, 瘤体直径为0.3~1.4 cm, 平均(0.60 $\pm$ 0.21) cm。见图2。

**2.1.2 术后情况** 83例患者均行ESD。其中, 2例(2.41%)出现术后迟发性出血, 均在内镜下止血成功。切除标本病理为高分化RNET。其中, 7例(8.43%)切缘阳性, 1例(1.20%)局部复发, 再次行ESD治疗, 平均随访(22.33 $\pm$ 12.61)个月, 无淋巴结及脏器转移, 患者均存活良好。

**2.1.3 免疫组化** 结果分析: CgA阳性26例(31.32%), Syn阳性82例(98.80%), CD56阳性77例(92.77%)。

### 2.2 不同分组CgA、Syn和CD56的表达情况

**2.2.1 按病理分期进行分组** G<sub>1</sub>期组72例患者



A: 距肛门6.0 cm处直肠见一淡黄色微隆起, 表面光滑; B: 超声内镜提示瘤体与黏膜下层延续, 边界清晰, 回声欠均匀的低回声病变, 直径约0.5 cm。

图2 高分化RNET内镜下特征

Fig.2 Endoscopic presentation of well-differentiated RNET

中, CgA阳性26例(36.11%), CgA阴性46例(63.89%); G<sub>2</sub>期组11例患者中, CgA阳性0例(0.00%), CgA阴性11例(100.00%)。G<sub>1</sub>期组CgA阳性率明显高于G<sub>2</sub>期组, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.23, P = 0.040$ ); 两组患者Syn和CD56比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

**2.2.2 按瘤体数进行分组** 单发RNET组77例患者中, CgA阳性21例(27.27%), CgA阴性56例(72.73%); 多发RNET组6例患者中, CgA阳性5例(83.33%), CgA阴性1例(16.67%)。多发RNET组CgA阳性率明显高于单发RNET组, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.74, P = 0.017$ ); 两组患者Syn和CD56比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表 1 病理分级与免疫组化分子的相关性 例(%)

Table 1 Correlation between pathological grades and immunohistochemical molecule n (%)

组别	CgA		Syn		CD56	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
G <sub>1</sub> 期组(n = 72)	26(36.11)	46(63.89)	71(98.61)	1(1.31)	67(93.06)	5(6.94)
G <sub>2</sub> 期组(n = 11)	0(0.00)	11(100.00)	11(100.00)	0(0.00)	10(90.91)	1(9.09)
$\chi^2$ 值	4.23					
P值	0.040		1.000 <sup>†</sup>		0.586 <sup>†</sup>	

注: †为使用Fisher确切概率法。

表 2 瘤体数与免疫组化分子的相关性 例(%)

Table 2 Correlation between tumor number and immunohistochemical molecule n (%)

组别	CgA		Syn		CD56	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
单发RNET组(n = 77)	21(27.27)	56(72.73)	76(98.70)	1(1.30)	71(92.21)	6(7.79)
多发RNET组(n = 6)	5(83.33)	1(16.67)	6(100.00)	0(0.00)	6(100.00)	0(0.00)
$\chi^2$ 值	5.74					
P值	0.017		1.000 <sup>†</sup>		1.000 <sup>†</sup>	

注: †为使用Fisher确切概率法。

### 3 讨论

#### 3.1 RNET的临床分类

有研究<sup>[1-2]</sup>表明, RNET好发于黑人种族和亚洲人群, 黑人种族患这种疾病的可能性是白人种族的2.3倍, 而亚洲人群患RNET的可能性是非亚洲人群的4.9倍。根据SEER数据<sup>[7-9]</sup>, 欧洲RNET的发病率从1973年的0.20/10万人增至2004年的0.86/10万人, 2004年—2015年, 比利时年发病率明显增加, 从0.20/10万人增至0.61/10万人<sup>[10]</sup>。RNET占美国和欧洲所有NET的17.70%<sup>[11]</sup>, 占有胃肠道NET的14.00%<sup>[7]</sup>, 在亚洲, RNET占日本胃肠道所有NET的60.00%~89.00%<sup>[12]</sup>。根据2019年WHO消化系统肿瘤分类<sup>[6]</sup>, NET分为: 1) 高分化NET: NET G<sub>1</sub>期和NET G<sub>2</sub>期; 2) 低分化的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC): 大细胞NEC和小细胞NEC; 3) 混合性腺NEC; 4) 部位特异性和功能性NET。GEP-NET依胚胎起源, 分为前肠、中肠和后肠3种。前肠包括: 胰腺和胃, 肿瘤细胞分泌的激素主要为5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),

但分泌量较少, 临床上很少出现类癌综合征的表现。中肠包括: 空肠、回肠、阑尾和盲肠, 肿瘤细胞分泌的激素主要为5-HT, 分泌量较多, 常出现类癌综合征, 如: 腹泻、面色潮红、支气管哮喘和痉挛性腹痛等。后肠包括: 远端结肠和直肠, 肿瘤细胞分泌的激素主要为多种肽类物质, 如: 生长抑素等, 5-HT分泌量较少, 类癌综合征罕见<sup>[13]</sup>。本研究83例患者均未出现类癌综合征, 与文献<sup>[13]</sup>报道一致。

#### 3.2 RNET的临床治疗

一项欧洲的2006年—2019年回顾性研究<sup>[14]</sup>表明, 40例病理确诊的RNET, 仅14例在首次内镜检查时怀疑神经内分泌来源, 12例经ESD或内镜下黏膜切除术, 26例行息肉切除术, 2例息肉切除术后发生转移, 1例非根治性ESD后发生转移。RNET是一种潜在的转移性病变, 错误的内镜诊断和不恰当的手术方式, 可能导致非根治性切除和转移。有指南<sup>[15-16]</sup>提出, 肿瘤直径和浸润深度, 是影响局限性RNET治疗的主要因素。若肿瘤直径<1cm, 内镜下肿瘤切除术往往已经足够; 若肿瘤直径>2cm, 需在排除远处转移后, 行外科手术切除肿瘤, 可采用骶前切除术或全

直肠系膜切除术 (total mesorectal resection, TME); 对于直径 1 至 2 cm 的肿瘤, 则应明确肿瘤浸润深度, 若肿瘤未浸润至固有肌层, 可采用经肛局部手术; 而对于肿瘤浸润达到或超过固有肌层的患者, 应选用骶前切除术或 TME。本研究中, 83 例患者超声内镜表现为: 与黏膜肌层或黏膜下层延续的边界清晰的低回声病变, 未侵犯固有肌层, 均行 ESD, 随访期间, 无淋巴结和脏器转移, 均存活良好。术后 7 例切缘阳性, 考虑与切缘小于瘤体基底部 0.5 cm, 且瘤体黏膜下层剥离不完全有关。因此, 切缘大于瘤体基底部 0.5 cm, 可尽量充分贴近固有肌层剥离, 以确保彻底剥离。

### 3.3 神经内分泌标志物在 RNET 中的表达

免疫组化检查是 RNET 的确诊依据。CgA 是神经内分泌颗粒中的可溶性酸性糖蛋白, 敏感性取决于 RNET 肿瘤分化程度, 分化良好的 RNET 表达 CgA, 低分化 NEC 中, CgA 呈局灶性阳性或不表达<sup>[17]</sup>。Syn 是位于神经元突触前囊泡膜中的整合膜蛋白, 是 NET 和神经内分泌细胞表达良好的标记, 位于所有神经内分泌细胞内。CD56 是一种糖蛋白, 神经细胞黏附分子, 对 RNET 很敏感, 但 CD56 也在非 NET 中表达, 特异性差<sup>[18]</sup>。目前, CgA 联合 Syn 被认为是 RNET 最具特异性的免疫组化标记物<sup>[19]</sup>。本研究表明, G<sub>1</sub> 期组 CgA 阳性率明显高于 G<sub>2</sub> 期组, 表明: G<sub>1</sub> 期较 G<sub>2</sub> 期 RNET 分化好。多发 RNET 组 CgA 阳性率明显高于单发 RNET 组, 表明: 多发 RNET 较单发 RNET 分化好。

综上所述, 高分化 RNET 患者缺乏典型的临床表现, 临床医师应提高认知和警觉, 结合超声内镜和免疫组化检查, 选择标准的手术方式, 规范随访, 以期改善高分化 RNET 患者的预后。

### 参 考 文 献 :

[1] OBERNDORFER S. Karzinoide tumoren des dunndarms[J]. Frankf Z Pathol, 1907, 1: 425-429.  
 [2] MODLIN I M, LYE K D, KIDD M. A 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors[J]. Cancer, 2003, 97(4): 934-959.  
 [3] 曹友红, 庄端明, 邢一鸣, 等. 内镜下不同方法治疗直肠神经内分泌肿瘤的疗效分析[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(11): 48-56.  
 [3] CAO Y H, ZHUANG D M, XING Y M, et al. Efficacy analysis of different endoscopic treatments for rectal neuroendocrine neoplasms[J]. China Journal of Endoscopy, 2022, 28(11): 48-56.

Chinese

[4] DASARI A, SHEN C, HALPERIN D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(10): 1335-1342.  
 [5] HALLET J, LAW C H L, CUKIER M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes[J]. Cancer, 2015, 121(4): 589-597.  
 [6] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumors of the digestive system[J]. Histopathology, 2020, 76(2): 182-188.  
 [7] NIEDERLE M B, HACKL M, KASERER K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumor Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters[J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(4): 909-918.  
 [8] GARCIA-CARBONERO R, CAPDEVILA J, CRESPO-HERRERO G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE)[J]. Ann Oncol, 2010, 21(9): 1794-1803.  
 [9] PLOECKINGER U, KLOEPEL G, WIEDENMANN B, et al. Representatives of 21 German NET Centers. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors[J]. Neuroendocrinology, 2009, 90(4): 349-363.  
 [10] WAKED B, DE MAEYER F, CARTON S, et al. Quality of pathology reporting and adherence to guidelines in rectal neuroendocrine tumors: a Belgian national study[J]. Acta Clin Belg, 2021, 77(5): 823-831.  
 [11] LAWRENCE B, GUSTAFSSON B I, CHAN A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Endocrinol Metab Clin Nor Am, 2011, 40(1): 1-18.  
 [12] ITO T, SASANO H, TANAKA M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan[J]. Gastroenterol, 2010, 45(2): 234-243.  
 [13] THALER W, WINKLER M, FICHTEL G, et al. Carcinoid tumors of the rectum associated with sarcoidosis: case report with review of the literature[J]. Oncol Res Treat, 2000, 23(4): 362-364.  
 [14] DABKOWSKI K, RUSINIAK-ROSSIŃSKA N, MICHALSKA K, et al. Endoscopic treatment of rectal neuroendocrine tumors in a 13-year retrospective single-center study: are we following the guidelines[J]. Pol Arch Intern Med, 2021, 131(3): 241-248.

- [15] KALTSAS G, CAPLIN M, DAVIES P, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pre and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(3): 245-254.
- [16] 陈洛海, 陈洁. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治最新国际指南解读[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(10): 843-848.
- [16] CHEN L H, CHEN J. Interpretation of updated international guidelines for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2021, 24(10): 843-848. Chinese
- [17] ERLANDSON R A, NESLAND J M. Tumors of the endocrine/ neuroendocrine system: an overview[J]. *Ultrastruct Pathol*, 1994, 18(1-2): 149-170.
- [18] GOULD V E, LEE I, WIEDENMANN B, et al. Synaptophysin: a novel marker for neurons, certain neuroendocrine cells, and their neoplasms[J]. *Hum Pathol*, 1986, 17(10): 979-983.
- [19] KYRIAKOPOULOS G, MAVROEIDI V, CHATZELLIS E, et al. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(12): 252.
- (吴静 编辑)

**本文引用格式:**

王鑫, 吴琼, 胡益民, 等. 高分化直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析[J]. *中国内镜杂志*, 2023, 29(12): 59-64.

WANG X, WU Q, HU Y M, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of well-differentiated rectal neuroendocrine tumor[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2023, 29(12): 59-64. Chinese