

摘要

小肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

目的:

探讨小肠神经内分泌肿瘤(small intestine neuroendocrine neoplasms, SI-NENs)的临床病理特点,分析影响患者预后的相关因素。为临床工作者早诊早治该病、进一步改善患者的预后提供又一份参考资料。

方法:

采用回顾性分析的方式处理 2010 年 1 月至 2022 年 2 月就诊于吉林大学第一医院总院经病理学方式确诊为 SI-NENs 的患者病历资料,并排除当次发病为复发或转移性肿瘤、合并其它恶性肿瘤、病历资料不完整以及失访或拒绝随访的患者,分析性别、年龄、临床表现、辅助检查表现、临床病理特征、TNM 分期以及治疗情况;此外,通过查阅复诊记录、电话联系等方式获取患者的生存资料,计算患者的总生存期、1 年、3 年、5 年生存率,采用 Log-rank 法进行单因素分析得到影响预后的危险因素,并将相关结果进一步带入 Cox 回归中行多因素分析,寻找影响预后的独立危险因素。本研究使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学处理。

结果:

1. 本次研究共纳入 45 例患者,均无遗传综合征的疾病背景,包括男性 28 例(62.2%)、女性 17 例(37.8%);患者的平均年龄为 56.6 ± 11.2 岁,年龄范围为 29-73 岁,51-70 岁是患者的主要发病年龄段,占比达 64.4%;

2. 根据小肠的解剖结构对 SI-NENs 分组,十二指肠非壶腹部、壶腹部和空回肠肿瘤分别有 16 例(35.6%)、19 例(42.2%)、10 例(22.2%);按照肿瘤的分化程度对 SI-NENs 进行分组,高分化和低分化组肿瘤分别有 32 例(71.1%)、13 例(28.9%);

3. SI-NENs 患者的临床表现缺乏特异性,主要见腹痛 18 例(40.0%)、贫血 18 例(40.0%)、腹胀 14 例(31.1%)、梗阻性黄疸 9 例(20.0%)、恶心呕吐 7 例(15.6%)、黑便 3 例(6.7%),其中梗阻性黄疸集中见于壶腹部肿瘤患者;特殊形式起病有 4 例(8.9%),包括急性胰腺炎、急性胆囊炎各 1 例,肠梗阻 2 例;2 例(4.4%)患者伴有胃间质瘤;8 例(17.8%)患者无特殊表现;

4. SI-NENs 在白光内镜下的表现可分为隆起型、溃疡型和不典型黏膜改变，在超声内镜下常显示为低回声团块影，大部分肿瘤起源于黏膜下层、少数起源于黏膜肌层；

5. 按照肿瘤的发病部位分析 SI-NENs 的特点：十二指肠非壶腹部、壶腹部和空回肠的低分化肿瘤发生率分别为 6.3%、36.8%和 50.0%；G1 级肿瘤发生率分别为 81.3%、31.6%、20.0%；平均直径分别为 1.4 ± 1.7 cm、 2.0 ± 0.8 cm、 4.9 ± 4.3 cm；直径 >1.5 cm 肿瘤发生率分别为 18.8%、73.7%、80.0%；多发肿瘤发生率分别为 6.3%、0%和 30.0%；溃疡型肿瘤发生率分别为 12.5%、10.5%和 60.0%；T3-T4 期肿瘤发生率分别为 18.8%、31.6%、80.0%；淋巴结转移率分别为 18.8%、78.9%、60.0%；TNM III-IV 期肿瘤发生率分别为 18.8%、78.9%及 70.0%。三组间比较显示上述差异具有统计学意义($P<0.05$)。进一步的两组间比较显示壶腹部、空回肠较十二指肠非壶腹部的 G2/G3 级肿瘤发生率高($P=0.006$ 、 $P=0.004$)，TNM III-IV 期肿瘤发生率高($P=0.001$ 、 $P=0.015$)，平均直径大($P=0.007$ 、 $P<0.001$)；壶腹部、空回肠以直径 >1.5 cm 的肿瘤为主($P=0.002$ 、 $P=0.004$)；空回肠较十二指肠非壶腹部的 T3-T4 期肿瘤发生率高($P=0.004$)，空回肠较壶腹部的溃疡型肿瘤发生率高($P=0.009$)，壶腹部肿瘤较十二指肠非壶腹部肿瘤的淋巴结转移率高($P=0.001$)；上述差异具有统计学意义。

6. 按照肿瘤的分化程度分析 SI-NENs 的特点：高分化、低分化 SI-NENs 的肿瘤平均直径分别为 1.5 ± 1.0 cm、 4.7 ± 3.8 cm；直径 >1.5 cm 肿瘤发生率分别为 40.6%、92.3%；溃疡型肿瘤发生率分别为 12.5%、46.2%；嗜铬粒蛋白 A 表达率分别为 96.9%和 61.5%；T3-T4 期肿瘤发生率为 25.0%、69.2%；淋巴结转移率分别为 40.6%和 84.6%；TNM III-IV 期肿瘤发生率分别为 43.8%、84.6%。两组间比较显示低分化肿瘤的直径较大($P=0.012$)，以直径 >1.5 cm 肿瘤为主($P=0.002$)；低分化肿瘤的溃疡型肿瘤发生率高($P=0.039$)，嗜铬粒蛋白 A 表达率低($P=0.007$)，T3-T4 期肿瘤发生率高($P=0.015$)、淋巴结转移率高($P=0.007$)、TNM III-IV 期肿瘤发生率高($P=0.012$)；差异均具有统计学意义。

7. 原发肿瘤切除治疗是患者的主要治疗方式，分别有 5 例、38 例患者接受内镜及外科手术治疗，其中 4 例患者接受术后辅助化学治疗；1 例发生肝转移的患者进行肝占位射频消融治疗后接受生长抑素类似物治疗；1 例患者仅接受胆管支架置入；

8. SI-NENs 患者的平均生存期为 97.6 ± 8.6 个月，1 年、3 年、5 年生存率分别为 88.6%、75.8%、71.6%；十二指肠非壶腹部、壶腹部及空回肠肿瘤患者的 5 年生存率

分别为 93.8%、68.2%和 54.0%。应用 Log-rank 法进行单因素分析，结果显示肿瘤的分化程度($P<0.001$)、分级($P<0.001$)、直径($P=0.024$)、T 分期($P=0.019$)、淋巴结转移($P=0.046$)是影响患者预后的危险因素，Cox 回归的多因素分析未能获得具有统计学意义的模型；

结论：

SI-NENs 的异质性强，十二指肠是肿瘤的好发部位。十二指肠非壶腹部以高分化的小肿瘤较为多见，生物学行为良好；壶腹部、空回肠肿瘤分别较十二指肠非壶腹部肿瘤的直径大、恶性程度高；分化程度、分级、直径、T 分期、淋巴结转移是影响患者预后的危险因素。

关键词：

小肠，神经内分泌肿瘤，临床病理特征，预后

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解吉林大学有关保留、使用学位论文的规定，同意吉林大学保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权吉林大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文级别：☒ 硕士 ☐ 博士

学科专业：临床医学(内科学)

论文题目：小肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

作者签名：

陈银泽

指导教师签名：

孟祥伟

日期：2023 年 05 月 31 日

；

Abstract

Analysis of clinicopathological features and prognosis of small intestinal neuroendocrine neoplasms

Objective:

To explore the clinicopathological features of small intestinal neuroendocrine neoplasms (SI-NENs) and analyze the relevant factors affecting the prognosis of patients. It provides another reference for clinicians to diagnose and treat the disease early and further improve the prognosis of patients.

Methods:

The medical records of patients with SI-NENs diagnosed by pathology in the First Hospital of Jilin University from Jan. 2010 to Feb. 2022 were analyzed retrospectively. Patients with recurrent or metastatic tumors, complicated with other malignant tumors, incomplete medical records, loss of follow-up or refusal to follow-up were excluded. Sex, age, clinical manifestation, supplementary examination, clinicopathological features, TNM stage and treatment were analyzed. In addition, the survival data of the patients were obtained by consulting revisit records and telephone contact, and the overall survival and 1-year, 3-year and 5-year survival rate were calculated. Log-rank method was used for univariate analysis to obtain the risk factors affecting prognosis, and the relevant results were further brought into Cox regression for multivariate analysis to find the independent risk factors affecting prognosis. SPSS 26.0 software was used in this study for statistical processing of the data.

Results:

1. A total of 45 patients were included in this study, including 28 males (62.2%) and 17 females (37.8%), all of them had no disease background of the genetic syndrome. The average age of the patients was 56.6 ± 11.2 years old; the age range was 29-73 years old; 51-70 years old was the main age group of the patients, accounting for 64.4%.

2. According to the anatomical structure of the small intestine, SI-NENs was divided

into three groups: non-ampullary duodenal tumors in 16 cases (35.6%), ampullary tumors in 19 cases (42.2%), and jejunoileal tumors in 10 cases (22.2%). SI-NENs was divided into two groups according to the degree of tumors differentiation, and there were 32 cases (71.1%) and 13 cases (28.9%) in well differentiated group and poorly differentiated group, respectively.

3. The clinical manifestations of SI-NENs patients were not specific, including 18 cases of abdominal pain (40.0%), 18 cases of anemia (40.0%), 14 cases of abdominal distension (31.1%), 9 cases of obstructive jaundice (20.0%), 7 cases of nausea and vomiting (15.6%) and 3 cases of melena (6.7%). Obstructive jaundice was mainly found in patients with ampullary tumors. Special onset occurred in 4 cases (8.9%), including 1 case of acute pancreatitis, 1 case of acute cholecystitis, 2 cases of intestinal obstruction. 2 patients (4.4%) were associated with gastric stromal tumor. 8 cases (17.8%) had no special manifestations.

4. The manifestations of SI-NENs under white light endoscopy can be divided into protuberant type, ulcerative type, and atypical mucosal changes, and hypoechoic masses are often shown under endoscopic ultrasonography. Most of the tumors originate from the submucosa and a few from the muscularis mucosa.

5. The characteristics of SI-NENs were analyzed according to the occurrence location of tumors. In non-ampullary duodenum, ampulla, and jejunoileum, the incidences of poorly differentiated tumors were 6.3%, 36.8%, and 50.0%, respectively. The incidences of grade G1 tumors were 81.3%, 31.6%, and 20.0%, respectively. The average diameters of tumors were 1.4 ± 1.7 cm, 2.0 ± 0.8 cm, and 4.9 ± 4.3 cm, respectively. The incidences of tumors with diameter >1.5 cm were 18.8%, 73.7%, and 80.0%, respectively. The incidences of ulcerative tumors were 12.5%, 10.5% and 60.0%, respectively. The incidences of stage T3-T4 tumors were 18.8%, 31.6%, 80.0%, respectively. The rates of lymph node metastasis were 18.8%, 78.9% and 60.0%, respectively. The incidences of TNM stage III-IV tumors were 18.8%, 78.9% and 70.0%, respectively. The comparison between the three groups showed that the above differences were statistically significant ($P<0.05$). Further comparisons between the two groups showed that average diameters ($P=0.007$ 、 $P<0.001$), incidences of G2/G3 grade tumors ($P=0.006$ 、 $P=0.004$) and TNM stage III-IV tumors ($P=0.001$ 、 $P=0.015$) in ampulla

and jejunioileum were higher than those in non-ampullary duodenum. Tumors with diameter >1.5 cm were mainly found in ampulla and jejunioileum ($P=0.002$ 、 $P=0.004$). The rate of lymph node metastasis in ampullary tumors was higher than non-ampullary duodenal tumors ($P=0.001$). The incidence of T3-T4 stage tumors in jejunioileum was higher than that in non-ampullary duodenum ($P=0.004$). The incidence of ulcerative tumors in jejunioileum was high than that in ampulla ($P=0.009$). The differences were statistically significant.

6. The characteristics of SI-NENs were analyzed according to the differentiation degree of tumors. In well differentiated and poorly differentiated tumors, the average diameters of tumors were 1.5 ± 1.0 cm and 4.7 ± 3.8 cm. The incidences of tumors with diameter > 1.5 cm were 40.6% and 92.3%. The incidences of ulcerative tumors were 12.5% and 46.2%. The expression rates of chromogranin A in tumors were 96.9% and 61.5%. The incidences of stage T3-T4 tumors were 25.0% and 69.2%. The lymph node metastasis rates of tumors were 40.6% and 84.6%. The incidences of TNM stage III-IV tumors were 43.8% and 84.6%. The comparison between the two groups showed that the diameter of poorly differentiated tumors was larger ($P=0.012$), and tumors with a diameter of >1.5 cm were the main ones ($P=0.002$). The poorly differentiated tumors had high incidence of ulcerative tumors ($P=0.039$), high incidence of T3-T4 stage tumors ($P=0.015$), high incidence of TNM III-IV tumors ($P=0.012$), low expression rate of chromogranin A ($P=0.007$), and high rate of lymph node metastasis ($P=0.007$). The differences were statistically significant.

7. Primary tumor resection was the main treatment for the patients. 5 patients and 38 patients received endoscopy and surgery resection respectively, of which 4 patients received postoperative adjuvant chemotherapy. 1 patient with liver metastasis received somatostatin analogues after radiofrequency ablation. 1 patient only received biliary stent implantation.

8. The average survival time of patients with SI-NENs was 97.6 ± 8.6 months, and the 1-, 3- and 5-year survival rates were 88.6%, 75.8% and 71.6%, respectively. The 5-year survival rates of non-ampullary duodenal, ampullary and jejunal ileal tumors were 93.8%, 68.2% and 54.0%, respectively. Univariate analysis by Log-rank method showed that tumor differentiation degree ($P<0.001$), grade ($P<0.001$), diameter ($P=0.024$), T stage ($P=0.019$) and lymph node metastasis ($P=0.046$) were the risk factors affecting the prognosis of the

patients. The multivariate analysis of Cox regression could not to obtain a statistically significant model.

Conclusions:

The heterogeneity of SI-NENs is strong, and the duodenum is the most common site of tumors. The non-ampulla duodenum tumors are characterized by well differentiated and small, and the biological behavior of tumors are good. Ampullary and jejunoileal tumors are larger in diameter and more malignant than non-ampullary duodenal tumors, respectively. Differentiation degree, grade, diameter, T stage and lymph node metastasis are the risk factors affecting the prognosis of patients.

Key words:

Small intestine, Neuroendocrine neoplasms, Clinicopathological features, Prognosis

目 录

第 1 章	绪论	1
第 2 章	综述	3
2.1	概述	3
2.2	病理学分类与分级	3
2.3	临床病理特征	4
2.3.1	十二指肠神经内分泌肿瘤	5
2.3.2	空回肠神经内分泌肿瘤	7
2.4	诊断	8
2.4.1	病理检查	8
2.4.2	内镜检查	8
2.4.3	影像检查	9
2.4.4	实验室检查	9
2.5	治疗	9
2.5.1	肿瘤切除治疗	10
2.5.2	抗肿瘤综合治疗	12
2.5.4	症状控制治疗	14
2.6	预后与随访	15
2.7	总结	15
第 3 章	资料与方法	16
3.1	研究资料	16
3.1.1	纳入与排除标准	16

3.1.2 分组	16
3.1.3 分类、分级及分期标准	16
3.2 研究方法	17
3.2.1 病历资料	17
3.2.2 生存资料	17
3.2.3 统计学处理	17
第 4 章 结果	18
4.1 一般资料	18
4.2 临床表现	19
4.3 辅助检查表现	20
4.3.1 内镜检查	20
4.3.2 影像学检查	21
4.4 临床病理特征	22
4.4.1 发生部位与分化程度	22
4.4.2 分级	23
4.4.3 平均直径	24
4.4.4 病变数目	25
4.4.5 形态特点	26
4.4.5 免疫组化特点	27
4.4.6 混合成分特点	27
4.5 TNM 分期.....	28
4.5.1 按发生部位比较分期	28

4.5.2 按分化程度比较分期	30
4.6 治疗情况	31
4.7 生存分析	31
第 5 章 讨论	35
第 6 章 结论	39
参考文献	40
作者简介及在学期间所取得的科研成果	53
致谢	54

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文名称
NENs	Neuroendocrine neoplasms	神经内分泌肿瘤
GEP-NENs	Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms	胃肠胰神经内分泌肿瘤
SI-NENs	Small intestine neuroendocrine neoplasms	小肠神经内分泌肿瘤
NET	Neuroendocrine tumor	神经内分泌瘤
NEC	Neuroendocrine carcinoma	神经内分泌癌
MiNEN	Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm	混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	美国国立综合癌症网络
SSTR	Somatostatin receptor	生长抑素受体
PET/CT	Positron emission tomography/computed tomography	正电子发射断层显像/X线计算机断层成像
D-NEN	Duodenal neuroendocrine neoplasms	十二指肠神经内分泌肿瘤
JI-NEN	Jejunioileal neuroendocrine neoplasm	空回肠神经内分泌肿瘤
CoGNET	Composite gangliocytoma/neuroma and neuroendocrine tumor	复合性神经节细胞瘤/神经瘤和神经内分泌瘤
NAD-NEN	Non-ampullary duodenal neuroendocrine neoplasm	十二指肠非壶腹部神经内分泌肿瘤
A-NEN	Ampullary neuroendocrine neoplasm	壶腹部神经内分泌肿瘤
J-NEN	Jejunum neuroendocrine neoplasm	空肠神经内分泌肿瘤
I-NEN	Ileum neuroendocrine neoplasm	回肠神经内分泌肿瘤
SOM-NET	Somatostatin-producing neuroendocrine tumor	产生生长抑素的神经内分泌瘤
MP	Muscularis propria	固有肌层

续表

英文缩写	英文全称	中文名称
LNM	Lymph node metastasis	淋巴结转移
MEN-1	Multiple endocrine neoplasia type 1	多发性内分泌腺瘤病 1 型
NF-1	Neurofibromatosis type 1	神经纤维瘤病 1 型
Syn	Synaptophysin	突触素
CgA	Chromogranin A	嗜铬粒蛋白 A
NSE	Neuron specific enolase	神经元特异性烯醇化酶
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-羟色胺
EUS	Endoscopic ultrasound	超声内镜
EMR	Endoscopic mucosal resection	内镜下黏膜切除术
ESD	Endoscopic submucosal dissection	内镜黏膜下剥离术
EP	Endoscopic papillectomy	内镜下十二指肠乳头切除术
TDA	Transduodenal ampullectomy	经十二指肠壶腹切除术
PD	Pancreaticoduodenectomy	胰十二指肠切除术
SSAs	Somatostatin analogs	生长抑素类似物
PRRT	Peptide receptor radionuclide therapy	肽受体介导的放射性核素治疗
PD-1	Programmed death 1	程序性死亡受体 1
PD-L1	Programmed cell death-Ligand 1	程序性死亡配体 1
PPIs	Proton pump inhibitors	质子泵抑制剂
OS	Overall survival	总生存期
PFS	Progression-free survival	无进展生存期
RFS	Recurrence-free survival	无复发生存期

第1章 绪论

1907年,德国病理学家 Oberndorfer 将发生于胃肠道的一类良性、组织结构单一、侵袭性低于普通癌的上皮性肿瘤命名为类癌。在后续的研究中,人们发现类癌不仅具有转移的倾向、应视作恶性肿瘤,而且具有神经内分泌特征,如起源于肠嗜铬细胞的类癌可引发以面部潮红、腹泻等为特征的类癌综合征。在消化系统肿瘤领域,神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的概念已替代类癌广泛使用。NENs 由于发病率低、分布广、表现复杂,引起了许多临床工作者的关注。

NENs 定义为一种起源于弥散神经内分泌系统的神经内分泌细胞和肽能神经元的少见肿瘤,属于恶性肿瘤的范畴。NENs 可发生于全身各器官的上皮组织,尤其以肺、胃肠道及胰腺 NEN 较为常见。随着各种诊断技术的快速发展、研究者认识的不断加深, NENs 的发病率正在不断增加。基于美国监测、流行病学和最终结果数据库的统计显示, 1973 年至 2012 年, NENs 的发病率增加了 6.4 倍、从 1.09 例/10 万人增长至 6.98 例/10 万人, 其中胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)在 2012 年的发病率约为 4.4 例/10 万人^[1]。来自亚洲地区的调查显示, 2015 年中国台湾省、2016 年日本的 GEP-NEN 发病率已分别达到 3.162 例/10 万人、3.532 例/10 万人^[2, 3]。

不同地区间 GEP-NENs 的常见发病部位具有差异, 我国患者以胰腺(31.5%)、直肠(29.6%)多见, 小肠(5.6%)、结肠(3.0%)较少见, 台湾地区、日本患者的发病率情况与我国相似^[2-4];美国患者的好发部位为小肠(29.5%)和直肠(29.2%)^[1]。目前可以认为, 亚洲人群的小肠神经内分泌肿瘤(small intestine neuroendocrine neoplasms, SI-NENs)患者较欧美人群更加罕见。

GEP-NENs 分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)、神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC), 以及混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm, MiNEN)。随着 WHO 将 G3 NET 的定义加入 GEP-NENs 的分级标准, 美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南和我国指南采纳了 Ki-67 界值 55%对 G3 NET 的治疗及预后价值, 病理学分类与分级对 GEP-NENs 的重要性进一步凸显。除了常规的内镜及影像学

检查外,越来越多的医疗机构开展了生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)正电子发射断层显像/X线计算机体层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)技术,该技术在诊断、分期、指导治疗及治疗后评价方面为 NENs 患者开启了新的篇章。关于 GEP-NENs 治疗的相关研究也在飞速进展,内镜下治疗技术、抗血管生成药物等新疗法的效果显著,免疫检查点抑制剂作为一种新的治疗靶点,有待为 GEP-NENs 的治疗引领新的方向。

小肠由十二指肠、空肠和回肠组成;肝胰管壶腹,又称壶腹部,作为十二指肠降部的一个特殊区域,由 Oddi 括约肌、壶腹乳头及斜穿十二指肠后内侧壁乳头状黏膜的胆总管构成,胰管常在此处同胆总管汇合^[5]。SI-NENs 的分类复杂、特点各异,目前相关报道以小规模的回顾性分析及个案报道为主。一些临床工作者由于对本病的认识存在不足,导致部分患者未能获得最佳的诊治,预后改善有限。因此,本研究在综述部分通过总结现有文献,归纳 SI-NENs 的主要特点以及研究进展;同时,使用回顾性分析的办法处理我中心收治的 SI-NENs 患者的病历资料,进一步印证并补充 SI-NENs 的临床病理特征,应用 Log-rank 检验及 Cox 回归的方法分析患者的生存资料,得到影响患者预后的危险因素,为临床工作者诊治本病提供又一份参考资料。

第2章 综述

小肠神经内分泌肿瘤的研究进展

2.1 概述

GEP-NENs 是一组异质性强的罕见肿瘤, SI-NENs 是其重要的组成部分。SI-NENs 的流行程度在不同的国家、地区间存在差异, 2000-2012 年 SI-NENs 在美国人群中的平均发病率为 1.05/10 万人, 约占 GEP-NENs 的 29.5%, 然而这一比例在我国患者中仅为 5.6%, 造成这一差异的原因尚未明确^[1, 4]。SI-NENs 主要包括十二指肠神经内分泌肿瘤 (duodenal neuroendocrine neoplasms, D-NEN) 和空回肠神经内分泌肿瘤 (jejunoileal neuroendocrine neoplasm, JI-NEN), 它们的临床病理特征多样, 高分化与低分化、功能性与非功能性、遗传性与散发性等分类方式增加了疾病的复杂程度。由于缺乏特异性的表现, 许多患者在确诊时已发生淋巴结转移 (lymph node metastasis, LNM) 或远处转移。提高临床工作者对 SI-NENs 的认识程度、提升早期诊断率有助于改善患者的预后。本综述将从病理学分类与分级、临床病理特征、诊断、治疗和预后方面总结 SI-NENs 的特点及研究进展。

2.2 病理学分类与分级

2019 年 WHO 发布的第五版消化系统肿瘤分类^[6]将 GEP-NENs 分为分化好的 NET、分化差的 NEC, 以及同时混合了腺癌与 NEN 成分的 MiNEN, 详见表 2.1。MiNEN 主要有 MiNEC、MiNET, 后者极为罕见。GEP-MiNEN 的诊断标准要求两种肿瘤成分的占比均 $\geq 30\%$, NEN $< 30\%$ 的情况仅考虑为腺癌伴神经内分泌分化。碰撞瘤的两种肿瘤成分各自独立, 双向分化癌的肿瘤细胞同时具有内分泌和外分泌的表达特征, 在该版标准中认为已不属于 MiNEN 的范畴。2022 年 WHO 发布的内分泌及神经内分泌肿瘤分类^[7]进一步将 NENs 分为上皮性肿瘤和神经元性肿瘤。SI-NENs 大部分为上皮性肿瘤, 神经节细胞性副神经节瘤是一种由上皮样细胞、梭形细胞和神经节样细胞组成的混合肿瘤, 较为罕见, 为了突出混合成分的特点, WHO 在这一版分类中将其更名

为复合性神经节细胞瘤/神经瘤和神经内分泌瘤(composite gangliocytoma/neuroma and neuroendocrine tumor, CoGNET)。

表 2.1 GEP-NENs 的病理学分类与分级标准

分类/分级	分化程度	分级	Ki-67 指数(%)	核分裂象(/10HPF)
NET				
NET G1	分化好	低	<3	<2
NET G2	分化好	中	3-20	2-20
NET G3	分化好	高	>20	>20
NEC				
小细胞 NEC	分化差	高	>20%	>20
大细胞 NEC	分化差	高	>20%	>20
MiNEN	分化好/差	不定	不定	不定

2.3 临床病理特征

SI-NENs 患者的一般表现包括腹痛、梗阻性黄疸、恶心、呕吐、腹胀等，也可见黑便、贫血，其中梗阻性黄疸多发生于壶腹及周边区域 NEN，肿瘤持续压迫胆道引起的长期胆汁淤积还可诱发急性胆管炎、胆囊炎、胰腺炎发作，部分早期的患者可无明显表现^[8]。SI-NENs 的常见转移部位为周围淋巴结及肝脏^[9]。

SI-NENs 的分类办法多样，按照发生部位可分为 D-NEN、JI-NEN，其中 D-NEN 包括十二指肠非壶腹部神经内分泌肿瘤(non-ampullary duodenal neuroendocrine neoplasm, NAD-NEN)和壶腹部神经内分泌肿瘤(ampullary neuroendocrine neoplasm, A-NEN)，JI-NEN 包括空肠神经内分泌肿瘤(jejunum neuroendocrine neoplasm, J-NEN)、回肠神经内分泌肿瘤(ileum neuroendocrine neoplasm, I-NEN)；按照分化程度可分为高分化 NEN(主要为 NET)、低分化 NEN(包括 NEC 和 MiNEC)；按功能状态可分为无功能 NET 和功能性 NET，后者指肿瘤分泌激素且患者具有相应的表现；根据肿瘤是否在遗传综合征的疾病背景下发病分为遗传性 NEN 和散发性 NEN。下文将综合上述分类方式对 SI-NENs 进行介绍。

2.3.1 十二指肠神经内分泌肿瘤

D-NEN 所占 SI-NENs 的比例>50%，主要发生于球部、壶腹部，降部也较为常见；发生在远端的 D-NEN 少见(<10%)，它们有时难以和近端的 J-NEN 区分^[10]。D-NEN 可归纳为六种个体，分别为无功能 NET、胃泌素瘤、生长抑素瘤、CoGNET、NEC 及 MiNEC。

(1) 无功能神经内分泌瘤 典型的无功能 D-NET 多见于球部、降部，壶腹部仅占 10%。该类 NET 的组织学特征有别于下文的产生生长抑素的 NET(somatostatin-producing neuroendocrine tumor, SOM-NET)及肠嗜铬细胞 NET，主要为巢状、小梁状结构，SSTR2A 表达率超过 90%；肿瘤细胞除了表达常规的神经内分泌标志物外，还不同程度地分泌激素，如胃泌素(表达水平>60%)、生长抑素(表达水平约 30%)，以及 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、胰多肽和胰岛素等，但患者无相应激素的临床表现^[11]。无功能 NAD-NET 主要为局限于黏膜层、黏膜下层的高分化小肿瘤，平均直径约 0.6 cm，固有肌层(muscularis propria, MP)侵犯率、淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)率均<20%，G1 NET 的发生率可达 80%；无功能 A-NET 的生物学行为介于无功能 NAD-NET 和 SOM-NET 之间，MP 侵犯率可达 50%，而 G2/G3 NET 占比、平均直径、LNM 率仅略高于无功能 NAD-NET^[12]。接受内镜治疗的无功能 G1 级 NAD-NET 患者大部分预后良好，Matsueda 等^[13]报道了 34 例经内镜切除的 NAD-NET，其中 31 例为 G1 级，中位随访期 47.9 个月内无肿瘤复发或转移，患者的 5 年总生存率和无复发生存率分别为 87.1%和 100%。

(2) 胃泌素瘤 产胃泌素且具有功能的 NET 称作胃泌素瘤，好发于球部、降部，壶腹部少见；组织学特点为腺状或小梁状结构，免疫组化可检测到胃泌素等多种激素^[14]。胃泌素瘤所引发的一系列表现称作卓艾综合征，包括高胃泌素血症、高胃酸分泌及反复发作的消化性溃疡，并伴有胃黏膜泌酸腺肥大，壁细胞、肠嗜铬样细胞数目增加^[11]。Rosentraeger 等^[15]将胃泌素瘤与单纯产胃泌素的 NET 进行对比，它们的平均 Ki-67 指数分别约 1.74%与 0.85%、MP 侵犯率约 50%与 29%、LNM 率约 75%与 6%，虽然胃泌素瘤显现出较强的转移潜能，但在此项小样本的研究中患者预后无显著差异。遗传性胃泌素瘤约占胃泌素瘤总体的 20-30%，患者多具有多发性内分泌腺瘤病 1 型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)的疾病背景，与散发性胃泌素瘤相比，

MEN-1 相关胃泌素瘤的直径小、分化程度高,更易出现 2 型胃 NET^[16]。

(3) 生长抑素瘤 SOM-NET 是一种肿瘤细胞广泛表达生长抑素的 NET, 主要发生在壶腹部。SOM-NET 约占 A-NET 的 60%、D-NET 的 20%^[11]。SOM-NET 的组织学特征为管状腺泡结构, 伴或不伴砂砾体结构; 免疫组化测定生长抑素表达水平 > 50%、平均表达水平可达 90%。大多数 NET 高表达 2A 型和 5 型 SSTR, 而 SOM-NET 弱表达或不表达 2A 型 SSTR^[12]。约 20% 的 SOM-NET 患者在遗传综合征的背景下起病, 主要为神经纤维瘤病 1 型(neurofibromatosis type 1, NF-1), 也偶见 MEN-1 相关患者的报道。NF-1 相关 SOM-NET 的特点与散发肿瘤相似, MEN-1 相关 SOM-NET 多见于胃泌素瘤患者, 表现为直径小的多发肿瘤^[17]。生长抑素瘤综合征的表现包括腹痛、糖尿病、胆石症、脂肪泻、体重减轻等, 但多数 SOM-NET 患者仅具有部分或无综合征表现, 且血浆生长抑素水平测定可为正常, 这可能与生长抑素的半衰期短、通过血液循环影响靶细胞能力受限有关; 肿瘤负荷高的患者更容易出现生长抑素水平升高^[18]。SOM-NET 较无功能 NET 同样显现出较强的侵袭性, Vanoli 等^[11]报道 SOM-NET 与无功能 NET 的 G1 NET 占比分别为 82%、65%, LNM 率分别约 76%、23%, MP 侵犯率分别约 67%、23%, 但患者预后无显著差异。

(4) 复合性神经节细胞瘤/神经瘤和神经内分泌瘤 大约 90% 的 CoGNET 发生在十二指肠, 以壶腹部为主。消化道出血(45%)、腹痛(43%)和贫血(15%)为患者的常见表现^[19]。组织学检查可见肿瘤由三种细胞混合组成。三种细胞均高表达常规的神经内分泌标志物, 如突触素(synaptophysin, Syn)、嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CgA)、神经元烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、CD56 等, 除此之外, 上皮样细胞还可表达生长抑素、胰多肽、孕激素受体等, 梭形细胞表达 S-100、SOX-10、神经丝蛋白等, 神经节样细胞表达生长抑素、胰多肽、神经丝蛋白等^[20]。在 1 例报道中肿瘤具有生长抑素瘤综合征的表现^[21]。Okubo 等^[22]报道 108 例 CoGNET 的 MP 侵犯率达 61.1%, 侵袭性较 G1 NET 强, 而且这些患者以女性为主、提示肿瘤生长可能受孕激素暴露影响。CoGNET 的 Ki-67 反应不明显、核分裂象水平低, LNM 率和肝转移率约 11.4%和 1.1%, 仍有待更多大样本的研究对 CoGNET 及 G1 NET 的生物学行为进行归纳及比较^[20, 23]。

(5) 神经内分泌癌 D-NEC 的发病率较低, 以 A-NEC 为主。NEC 可分为大细胞型和小细胞型, 肿瘤细胞多呈小梁状、巢状、片状排列^[24]。肿瘤的分化程度是 NEC

与 G3 NET 的重要鉴别要点,除此以外, NEC 的 Ki-67 中位数约 60%,而 G3 NET 约为 30%,且 NEC 较 G3 NET 更常发生 P53 突变及 RB1 缺失^[25]。D-NEC 的分化程度低,生物学行为差, Vanoli 等^[26]报道 93 例 A-NET 和 26 例 A-NEC 的平均直径分别约 1.6 cm、2.5 cm,脉管侵犯率分别为 55%、77%,远处转移率分别约 11%、42%, LNM 率均较高、分别为 77%、89%;生存分析显示发生死亡的 6 例 A-NET 的中位总生存期(overall survival, OS)未达到,19 例 A-NEC 的中位 OS 约 10 个月。另一项报道中,2 例 A-NEC 和 1 例 A-MiNEC 患者均在 1 年内死亡^[27]。错配修复基因缺陷型的 NEC 患者报道极少,该种患者的预后可能相对较好^[28]。

(6) 混合性神经内分泌-非神经内分泌癌 D-MiNEC 中肿瘤成分的生物学行为与患者的治疗和预后密切相关, NEC 占比高、Ki-67 $\geq$ 50%及发生转移是 MiNEC 患者的独立预后因素^[29]。Zhao 等^[30]对已发表的 A-MiNEC 进行分析,24 例患者的 1 年、3 年生存率分别为 69%、25%,中位 OS 仅 16 个月。基于胃腺癌、NEC 以及 MiNEC 的一项倾向性匹配研究显示, NEC 和 MiNEC 较腺癌患者的预后更差,患者 5 年生存率分别为 57.6%、47.6%、51.1%^[31]。在一项对低分化 SI-NENs 患者预后的对比研究中, SI-MiNEC 较 SI-NEC 患者的预后更差,中位 OS 分别为 61 个月和 130 个月^[32]。MiNEC 和 NEC 的共性与特性仍有待更多大样本的研究进一步进行总结。

2.3.2 空回肠神经内分泌肿瘤

JI-NEN 约占 SI-NENs 总体的 30%-50%,亚洲患者的发病率低于欧美患者。JI-NEN 多发生于回肠,以回肠末段为主, J-NEN 约占 10%-20%, Meckel 憩室 NEN 偶见^[33]。

(1) 肠嗜铬细胞神经内分泌瘤 JI-NET 大部分为产 5-HT 的肠嗜铬细胞 NET,组织学特征为典型的巢状、岛状、团片状结构,肿瘤细胞巢由含有大量血管的纤维隔膜分隔开,免疫组化测定显示 5-HT 阳性。紧邻十二指肠悬韧带(<50 cm)的部分 J-NET 特征类似于 NAD-NET,它们直径较小,具有小梁状的组织结构,肿瘤细胞产生胃泌素^[33]。大约 20-30%的 JI-NET 为多发肿瘤,在 Yantiss 等^[34]的报道中,多发 JI-NET 患者较单发患者的死亡率显著增加,分别为 56%与 18%。基于欧美患者的调查显示 JI-NET 中 G1 NET 的占比可达 80%,其次为 G2/G3 NET, NEC/MiNEC 的比例小于 5%,而我国 JI-NEN 患者中 G3 NEN 的比例可达 30%^[8]。虽然在多数报道中 JI-NET 以 G1

NET 为主, 但 JI-NET 的 LNM 率可达 50-70%^[35]。肿瘤直径 >1 cm、脉管侵犯与 JI-NET 发生 LNM 密切相关, Ki-67 >5%、LNM 数目 ≥ 7 、肝转移是影响 JI-NET 患者预后的独立危险因素^[36, 37]。肠嗜铬细胞 NET 过度释放 5-HT 等血管活性物质可以使大约 50% 的患者出现类癌综合征, 主要表现为反复发作的腹痛、皮肤潮红和分泌性腹泻等表现^[33]。多发肿瘤、发生肝转移的 JI-NET 患者更容易出现类癌综合征^[34, 38]。

(2) 低分化神经内分泌肿瘤 JI-NEC/MiNEC 的临床病理特点可能与十二指肠肿瘤类似, 有关文献报道十分有限^[39]。术后辅助治疗有助于改善患者的预后, 但患者仍易因疾病进展而死亡^[40]。期待大样本的报道为 JI-NEC/MiNEC 进行更加全面的分析。

2.4 诊断

2.4.1 病理检查

组织形态联合免疫组化染色是确诊 GEP-NENs 的金标准。诊断所必需的免疫组化标记物包括 CgA、Syn 和 Ki-67, NSE、CD56 可协助诊断。胰岛素瘤相关蛋白 1 是一种可靠的新型标志物, 用于诊断 GEP-NENs 的敏感性和特异性分别可达 99% 和 96%, 有待推广使用^[41]。相较于经手术切除的完整瘤体组织, 活检组织在某些情况下准确性可能会受到影响, GEP-NENs 在活检诊断中可能会发生降级, 即 Ki-67 低于实际水平的情况, 高级别 NET 的降级率可达 60%, 这可能与活检组织有限且 Ki-67 分布存在异质性有关^[42]。MiNEC 在活检中也容易因遗漏 NEC 成分而被误诊为腺癌^[43]。

2.4.2 内镜检查

内镜能够直观地观察病变的情况并获取活检标本。GEP-NET 多表现为无蒂的黏膜下肿物, 表面光滑, 可伴有表面血管扩张; GEP-NEC 常表现为溃疡, 表面凹陷、伴有糜烂, 质脆易出血, 可形容为“火山口征”^[44, 45]。超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)可用于评估肿瘤侵犯层次及转移的生物学行为。GEP-NENs 在 EUS 扫描下显示为圆形、低回声的肿物, 以黏膜下层起源为主^[46]。钳夹活检易取得肿瘤表面的组织, 常受到活检样本量缺乏的困扰; 对上皮下肿瘤行内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活检术能够更容易地获得满意的细胞学及组织学样本, 提高诊断的准确率^[47]。

2.4.3 影像检查

CT 和 MRCP 常用于本病的诊断和分期,但难以与其它恶性肿瘤鉴别。SSTR PET/CT 借助大多数 NENs 表达 SSTR 的特点,提高了原发及转移病灶的检出率及准确度。放射性核素 ^{68}Ga 常用于标记生长抑素进行显像, ^{68}Ga -SSTR PET/CT 诊断 NET 的敏感性及特异性分别可达 91%、94%^[48]。G3 NEN 的 SSTR 表达率下降、糖酵解活性增加,SSTR PET/CT 诊断的敏感性减弱。双示踪剂 PET 成像(^{68}Ga -DOTATATE 联合 ^{18}F -FDG PET/CT)不仅可以提高 GEP-NENs 的诊断效能,还可作为患者预后的独立预测因子;对 ^{68}Ga -DOTATATE 摄取能力高、 ^{18}F -FDG 摄取能力低的肿瘤侵袭性强,患者预后较差^[49]。

2.4.4 实验室检查

(1) 循环激素水平测定 测定血液循环中的相关激素水平可用于功能性肿瘤的诊断。空腹血清胃泌素水平超过参考值上限 10 倍且胃液 $\text{pH} \leq 2$,可支持卓艾综合征的诊断;若胃泌素升高水平未达到标准,可进行基础胃酸分泌测定、胰泌素刺激试验等。

空腹血浆生长抑素水平 $> 18.33 \text{ pmol/L} (> 30 \text{ pg/mL})$ 可辅助判断生长抑素瘤综合征,但符合此标准的生长抑素瘤少见^[6]。

类癌综合征患者的 24 小时尿 5-羟基吲哚乙酸水平升高,血清 5-HT 测定的敏感性和特异性较低,目前很少使用^[50]。

(2) 液体活检 NETest 是一种可靠性强的多基因组血液分析技术,通过检测血液中的肿瘤细胞和游离 DNA 片段诊断疾病,该技术诊断 NENs 及判断病情进展的准确率分别可达 87%和 95%,显著优于 CgA,目前有待推广使用^[51]。

2.5 治疗

SI-NENs 的治疗办法包括肿瘤切除治疗、抗肿瘤综合治疗,以及对功能性肿瘤的症状控制治疗。治疗方式的选择应综合肿瘤的部位、直径、侵袭范围及患者的个体情况等因素进行评判。NCCN 指南^[52]建议将 G3 NET 进行进一步分类,生物学行为好与生物学行为差的 G3 NET 可分别参考 G1/G2 NET、NEC 的治疗原则,详见表 2.2。

表 2.2 NCCN 指南建议对 G3 NET 的分类

生物学行为	Ki-67	SSTR PET/CT	生长特点
好	<55%	可能为阳性	惰性生长
差	≥55%	可能为阴性	迅速生长

2.5.1 肿瘤切除治疗

(1) **内镜治疗** 散发的无功能 D-NET 是内镜治疗的主要对象。由于功能性 D-NET 的侵袭性较强，遗传性 D-NET 常见多发肿瘤，这些患者仍建议选择外科手术治疗。欧洲神经内分泌肿瘤学会指南^[53]建议直径<1 cm 的无功能 NAD-NET，排除 MP 侵犯和转移后可行内镜治疗，出血、穿孔是治疗的常见并发症。上述条件下的 NAD-NET 通常病程缓慢、患者预后良好，有学者主张进行观察、定期随访，避免过度的治疗^[54]。Exarchou 等^[55]采用了保守的“观察和等待”的策略，28 例患者接受了中位时间 27 个月的随访，仅 2 例 NAD-NET 大小增加，无患者死亡。目前缺乏对此类患者的大样本长期随访研究，有报道显示 5 mm 的 G1 NET 经过 4 个月直径增长 1 倍、9 个月出现 LNM，8 mm 的 G2 NET 出现肝转移，目前仅建议在多学科评估的基础上将保守的管理策略应用于存在手术禁忌的患者^[56, 57]。内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是治疗 NAD-NET 常用的术式，切缘肿瘤残留是治疗后疾病复发的重要预测因素^[58]。Brito 等^[59]的荟萃分析显示，息肉切除术、氩离子凝固术和 EMR 的完整切除率较低，分别为 10%、66%、54%。改良的 EMR 技术，如透明帽辅助 EMR、套扎器辅助 EMR，可以提高完整切除率。ESD 较 EMR 相关技术的优势为较高的整块切除率，但手术时间更长、并发症发生率较高^[60]。对于非治愈性切除的患者究竟是均补充手术治疗，还是对转移风险较高的患者补充治疗(如分级高、直径大)，目前尚无定论，但已经明确的是此类患者需要密切随访^[61]。

内镜下十二指肠乳头切除术(endoscopic papillectomy, EP)已广泛用于壶腹部腺瘤的治疗，目前有报道描述 EP 治疗 A-NET，但病例数量有限。在 Ruff 等^[62]的报道中，T1 期 NAD-NET 与 A-NET 的 LNM 率分别约 6.7%和 21.2%，早期 A-NET 的侵袭能力仍不可小觑。研究者仅建议直径<1 cm 的 G1 A-NET，经排除 MP、导管内侵犯及

转移后尝试 EP 治疗, 尚缺乏足够的证据支持这一指征的可靠性^[63]。EP 的并发症发生率约 24.9%, 主要有术后胰腺炎(11.9%)、出血(10.6%)、穿孔(3.1%)、胆管炎(2.7%)和乳头狭窄(2.4%), 预防性胰管支架置入术有助于预防胰腺炎发作。EP 治疗壶腹部病变的完全切除率可达 94.2%, 整块切除率约 82.4%, 复发率约 11.8%^[64]。导管内侵犯、切缘肿瘤残留是 EP 术后复发的危险因素^[65]。有限的数据显示 EP 治疗 A-NET 的完全切除率约 80%, 复发率约 20%^[66, 67]。

把握内镜治疗的合理指征需要关注肿瘤的完全切除率和术后进展风险。T1-2N0M0 期并排除 MP 侵犯的 NAD-NET 接受内镜及外科手术治疗后的远期生存率相似^[68]。对于直径较大的肿瘤, 经内镜治疗成功并获得良好生存的报道不在少数, 治疗前应完善 EUS 和腹部影像学检查以除外 LNM, 十二指肠管壁较薄、管腔狭窄, 内镜操作难度大, 应当平衡治疗获益和风险^[61]。ESAP Study 是正在开展的一项对比壶腹部肿瘤患者接受 EP、经十二指肠壶腹切除术(transduodenal ampullectomy, TDA)和胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)的治疗效果的多中心回顾性研究, 期待更多高质量的证据为明确治疗指征提供参考依据。

(2) 外科手术治疗 对于不适合接受内镜治疗的 D-NEN, 评估后可选择肠壁切除、肠段切除或 PD, 并联合适当范围的淋巴结清扫术。Kamiya 等^[69]对十二指肠球部 NEN 的研究显示, 直径 ≥ 1.5 cm 及 MP 侵犯是 LNM 的危险因素, 具备两种危险因素肿瘤的 LNM 主要发生于胰腺周围, 无危险因素肿瘤的 LNM 多位于胃周围。PD 是 A-NEN 的首选术式, 可实现最大限度的根治性切除。由于操作难度高、切除范围广, 术后 90 日患者严重并发症发生率可达 26%、死亡率约 2%^[70]。经十二指肠壶腹切除术(transduodenal ampullectomy, TDA)是 PD 的替代术式, 具有保留消化道正常解剖结构、对胰腺功能的影响小的优点。有学者建议对于直径 < 2 cm 且局限在壶腹部的 G1/G2 A-NET 可考虑行 TDA 治疗^[71]。Min 等^[72]对比 TDA 和 PD 的严重并发症发生率分别约 8.0%、18.8%。超过 75%的伴 LNM 十二指肠降部 NEN 的转移淋巴结数目 > 2 , 多分布在胰头和肝动脉周围^[73]。术前及术中详细地检查淋巴结组织有助于保证 TDA 的治疗效果, 对于发现 LNM 的患者, 在 TDA 的基础上清扫淋巴结或转为淋巴结清扫更加广泛完整的 PD 治疗均可见报道, 尚无有关最佳获益的明确结论^[74]。

根治手术是 JI-NEN 的首选治疗方式, 术中应仔细检查以排除多发肿瘤及 LNM。即使是体积较小的 JI-NET, 也应进行淋巴结清扫以避免遗漏已被侵袭的淋巴结, Walsh

等^[75]报道 14 例直径 ≤ 1 cm 的 I-NET, 10 例经检查发现 LNM, 这些肿瘤的平均直径仅 7.3 mm。回盲部切除术或右半结肠切除术均可用于治疗回肠末端 NEN, 后者的优势是检查及清扫淋巴结更加彻底, 缺陷是手术时间较长、平均失血量偏高, 在小规模的回顾性分析中两种术式治疗患者的预后相似^[76]。JI-NEN 的周围淋巴结转移可分为三种, 分别为沿肠管转移、沿肠系膜血管转移以及起源于胰腺后和肠系膜血管, 部分情况下 JI-NEN 可发生单纯的胰腺后和肠系膜血管淋巴结转移, 称为跳跃转移, 这种现象应当警惕^[77]。

(3) 进展期肿瘤治疗 远处转移并非 SI-NENs 患者手术治疗的绝对禁忌症。减瘤手术的推荐标准是切除 90% 以上的病灶(包括原发与转移病灶)^[78]。肝脏是 SI-NENs 最常见的远处转移部位, 对肝转移瘤进行切除治疗可降低肿瘤负荷, 改善患者的预后^[79]。单发或局限在一叶的肝转移瘤可进行手术治疗, 数目多、分布广的肝转移瘤可选择经肝动脉途径介入治疗、消融治疗等方式治疗^[78]。肝移植是肝脏切除术的替代治疗方式, 合并肝转移的 JI-NEN 患者接受两种方式治疗后的 5 年生存率分别为 73.0%、52.8%, 肿瘤为 G3 级和不符合米兰标准的患者接受肝移植治疗患者的负预后因子^[79]。对于确诊时已发生远处转移但无症状的 IV 期 JI-NEN 患者, 预防性原发肿瘤切除术较择期手术可能无法为患者带来额外的生存获益^[80]。

2.5.2 抗肿瘤综合治疗

(1) 生物治疗 基于 PROMID 与 CLARINET 研究, 长效生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSAs)已成为进展期 G1/G2 GEP-NET 的一线抗肿瘤方案。常用的药物有奥曲肽、兰瑞肽等, 标准剂量的用法为奥曲肽 20-30 mg 或兰瑞肽 120 mg, 每隔 4 周给药 1 次^[52]。在 Elettra 等^[81]的回顾性研究中, SSAs 治疗 Ki-67 $\geq 10\%$ 的进展期胰腺 NET 的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)达 11.9 个月, G2 级 NET 和肝脏肿瘤负荷 $\leq 25\%$ 的患者受益更明显。SSAs 治疗 G3 NET 虽然有效, 但并不是最佳获益的选择^[82]。在 NCCN 指南中 SSAs 仅作为生物学行为好的进展期 G3 NET 的可选治疗^[52]。较单药奥曲肽治疗相比, 干扰素 α 联合奥曲肽治疗进展期中肠 NET 患者获得了更低的疾病进展风险, 较高的不良反应发生率限制了其使用范围^[83]。经肝动脉化疗栓塞术可进一步改善接受 SSAs 治疗患者的预后, Liu 等^[84]报道了 116 例接受经肝动脉化疗栓塞术联合 SSAs 治疗的肝转移瘤患者, 肝脏肿瘤负荷 $> 50\%$ 的

患者的中位 PFS 达 12.3 个月，肝脏肿瘤负荷 $>25\%$ 、Ki-67 $\leq 10\%$ 、无骨转移、肿瘤边缘清晰的患者预后受益显著。

(2) 靶向治疗 依维莫司是一种雷帕霉素靶蛋白抑制剂，作用于磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路，通过与他克莫司结合蛋白-12 结合形成复合物，干扰相关蛋白的翻译和合成，还可以抑制低氧诱导因子、血管内皮生长因子的表达。RADIANT-4 研究支持将依维莫司用于治疗进展期胃肠道 G1/G2 NET 患者。依维莫司用于 G3 NET 治疗的证据十分有限，Panzuto 等^[85]报道 4 例 Ki-67 $<55\%$ 的胰腺 G3 NET 患者接受依维莫司治疗，3 例患者疾病持续稳定。NCCN 指南建议依维莫司作为生物学行为好且肿瘤负荷高的进展期 G3 NET 可选方案^[52]。

索凡替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂，作用于血管内皮生长因子受体/成纤维细胞生长因子受体通路抑制肿瘤血管生成的同时，还可以抑制集落刺激因子-1 受体调节机体对肿瘤的免疫应答，SANET-ep 研究^[86]开展在进展期非胰腺 NET 中，项目在中期分析时提前达到了 PFS 的预设终点，治疗组较安慰剂组中位 PFS 改善了 5.4 个月(9.2 与 3.8 个月)。目前已通过我国审批应用于进展期、无功能的非胰腺 G1/G2 NET 患者。

贝伐单抗是一种 IgG1 型重组人源化单克隆抗体，作用于血管内皮生长因子发挥抗肿瘤血管生成的作用。在 SWOG 0518 研究^[87]中，SSAs 分别联合贝伐单抗、干扰素 α 治疗进展期 G1/G2 GEP-NET 患者，两组患者疗效相似，中位 PFS 分别为 16.6 个月和 15.4 个月。贝伐单抗主要在联合其它药物治疗进展期 GEP-NENs 的研究中显示出一定的疗效。Halperin 等^[88]应用贝伐单抗联合阿替利珠单抗治疗胰腺 NET 及非胰腺 NET 患者各 20 例，结果显示 4 例胰腺 NET 和 3 例非胰腺 NET 出现客观缓解。

(3) 肽受体介导的放射性核素治疗 NETTER-1 研究^[89]开展于进展期中肠 NET，治疗组应用奥曲肽联合肽受体介导的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)，较单药奥曲肽治疗相比，两组患者的无进展生存率分别为 65.2%和 10.8%，治疗有效率分别为 18%和 3%。PRRT 主要用于 SSAs 疗效欠佳的 SSTR 阳性、肝肾功、骨髓功能正常的 NET 患者。177-Lu 是常用的放射性核素。G3 NET 的 SSTR 表达率同样较高，PRRT 治疗 G3 NET 依然有效。Carlsen 等^[90]将 PRRT 应用于 G3 GEP-NEN 患者的治疗中，Ki-67 $<55\%$ 与 $\geq 55\%$ 患者的中位 PFS 分别为 16 个月与 6 个月，G3 NET 与 NEC 患者的中位 PFS 分别为 19 个月与 8 个月。遗憾的是，PRRT

技术尚未在我国开展。

(4) 化学治疗 本疗法是 NEC 患者的首选抗肿瘤办法，铂类联合依托泊苷是 NEC 的经典化疗方案，顺铂联合依替利康方案疗效相当、不良反应发生率较低，属于一线替代方案^[91]。Ki-67 水平高的 NEC 对铂类方案可能更敏感，Elvebakken 等^[92]报道了 145 例进展期 G3 GEP-NEN 接受铂类方案治疗，G3 NET 应答率仅 24%，NEC 的 Ki-67% $\geq$ 55%组优于 Ki-67% $<$ 55%组(应答率 44%与 25%)。一些 I-II 期临床试验及回顾性数据支持卡培他滨联合替莫唑胺用于治疗 GEP-NET，Ki-67 在 10-40%范围内的患者可能在该方案治疗中获得最充分的疾病缓解^[93]。但仍需要更高质量的研究证据为 GEP-NET 的化学治疗进一步提供参考^[94]。

(5) 免疫治疗 GEP-NENs 的肿瘤细胞可以表达程序性死亡配体 1(Programmed cell death-Ligand 1, PD-L1)，提示免疫治疗可能是一种潜在的有效的治疗策略^[95]。免疫治疗的应用指征较为严格，主要适合肿瘤突变负荷高、微卫星高度不稳定、PD-L1 高表达的患者。目前，免疫单药治疗 GEP-NENs 患者的疗效有限，联合治疗是进一步研究的重点方向。SWOG 1609^[96]研究中报道了细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抑制剂伊匹单抗联合程序性死亡受体 1(Programmed death 1, PD-1)抑制剂纳武单抗治疗 32 例 NEN 患者，对 G3 NEN 治疗有效率达 44%，G1/G2 NET 治疗有效率为 0%。索凡替尼联合特普瑞利单抗在晚期 GEP-NET 的 Ib 期试验中同样表现出了良好的抗肿瘤活性^[97]。PD-1/PD-L1 仅作为复杂的肿瘤免疫应答中的一部分，期待新治疗靶点和更多高质量的治疗证据以更好地指导治疗。

2.5.4 症状控制治疗

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是缓解卓艾综合征的首选药物，推荐的起始剂量为奥美拉唑 60 mg 1/日的等同剂量，症状严重时 PPIs 剂量及频次可以酌情增加，如 MEN-1 相关胃泌素瘤患者的奥美拉唑用法可调整为 40-60 mg 2/日^[98]。近年来有学者认为，长期服用 PPIs 可以使血清胃泌素水平升高，通过促进肠嗜铬样细胞增生，可能诱发 PPIs 相关的胃 NET^[99]。SSAs 是控制类癌综合征的首选药物，在治疗卓艾综合征的过程中与 PPIs 联用可以加强控制效果，用于控制生长抑素分泌的经验有限^[100]。功能性肿瘤若症状明显且无法完整切除时，减瘤手术也可以使患者受益。MEN-1 相关胃泌素瘤行 PD 手术可明显控制激素水平、减轻肿瘤负荷，血清胃泌素水

平的控制率可达 60%^[101]。

2.6 预后与随访

肿瘤的分化程度是影响预后的重要危险因素。Chen 等^[8]对我国 207 例 SI-NENs 患者的随访显示, G1 NET、G2 NET、G3 NEC 患者的 5 年生存率分别为 91.7%、76.6% 和 32.9%, 低分化 SI-NENs 患者的预后较差; 虽然 G1/G2 NET 患者的生存差异不显著, 按 Ki-67 界值 5%、20% 对肿瘤重新分组, 结果表明 Ki-67 5%-20% 的 NET 患者的生存率显著低于 Ki-67 $\leq$ 5% 的 NET 患者, Ki-67 界值 5% 对 SI-NENs 具有指导预后的临床意义。另一项对 163 例 D-NET(10 例死亡)和 27 例 D-NEC(23 例死亡)患者的生存分析^[11]显示, D-NEC 患者的预后较差, 而各 D-NET 亚型患者的预后差异不显著。

SI-NENs 患者的随访应结合肿瘤的病理学分类、分级以及患者的个体情况综合考虑。对于接受手术治疗的患者, Ki-67 $<$ 5% 的 G1/G2 NET 可每 6 个月复查, Ki-67 $\geq$ 5% 的 G2/G3 NET 可每 3-6 个月复查, NEC/MiNEC 患者应每 2-3 个月复查^[78]。接受抗肿瘤治疗的 SI-NENs 患者应伴随治疗过程疗程而决定。

2.7 总结

不同分类及分型的 SI-NENs 表现复杂, 为诊治本病增加了难度, 如功能性与非功能性 NEN、十二指肠壶腹部与非壶腹部 NEN, 在诊断过程中应仔细鉴别。临床工作者充分认识本病及准确诊断是治疗的基础。SSTR PET/CT 已作为一种高效的影像学诊断技术大幅度地提高了肿瘤的诊断率, 内镜治疗 D-NET 的指征伴随治疗技术的进步正在不断拓展, 在传统的外科手术与化学治疗外, 更多的治疗办法被发现并逐渐应用到临床, 如抗血管生成药物、PD-1/PD-L1 抑制剂。随着 G3 NET 生物学行为的不断明确、进展期患者的治疗路线逐渐明朗, 生物学行为好的 G3 NET 治疗原则类似于 G1/G2 NET、生物学行为差的 G3 NET 治疗贴近于 NEC, 新辅助治疗也有助于改善患者的预后。期待更多前瞻性、大样本的研究为 SI-NENs 患者个体化精准治疗提供依据, 使患者得到更加持久的生存获益。

第3章 资料与方法

3.1 研究资料

3.1.1 纳入与排除标准

检索并收集 2010 年 1 月至 2022 年 2 月就诊于吉林大学第一医院总院并诊断为 SI-NENs 患者的病历资料，最终纳入 45 例患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求，并通过了吉林大学第一医院伦理委员会的批准。筛选患者的标准如下：

(1) **纳入标准** 经病理学方式确诊，原发部位在十二指肠(含壶腹部)、空肠或回肠，相关资料齐全；

(2) **排除标准** 本次为复发或转移性肿瘤，合并其它恶性肿瘤，病历资料不完整，失访或拒绝随访；

3.1.2 分组

(1) **按发生部位** 结合小肠的解剖结构将 SI-NENs 分为 NAD-NEN、A-NEN 和 JI-NEN 三组，其中 A-NEN 定义为发生在十二指肠大乳头、副乳头和 Oddi 括约肌区域的 NEN，NAD-NEN 为十二指肠除壶腹部以外区域发生的 NEN，JI-NEN 为空肠、回肠区域的 NEN。

(2) **按分化程度** 结合肿瘤的分化特点将 SI-NENs 分为高分化组和低分化组，高分化组为 SI-NET，低分化组为 SI-NEC 及 SI-MiNEC。

3.1.3 分类、分级及分期标准

依据 2019 年 WHO 发布的第五版消化系统肿瘤分类对 SI-NENs 进行分类与分级^[6]。参考 2017 年美国癌症联合委员会发布的第八版 TNM 分期标准对 SI-NENs 进行分期^[5]。

3.2 研究方法

3.2.1 病历资料

采用回顾性分析的方式分析 SI-NENs 患者病历资料中的以下内容：

- (1) **一般资料** 患者的性别、年龄，是否具有遗传综合征的疾病背景；
- (2) **临床表现** 患者在起病过程中的症状、体征以及伴发疾病；
- (3) **辅助检查表现** 肿瘤在内镜、CT 及 MRCP 检查下的特点；
- (4) **临床病理特征** 肿瘤的形态、部位、平均直径(对于多发肿瘤，本文讨论肿瘤的平均最大直径)、数目、分类、分级、混合成分、免疫组化特点；
- (5) **TNM 分期** T、N、M 以及临床分期；
- (6) **治疗情况** 患者接受的治疗方式和出现的并发症；

3.2.2 生存资料

将患者的病理学确诊日期作为观察起点，出现死亡事件或末次随访为终点，通过查阅复诊病历、电话联系等方式获取生存信息，随访截止时间是 2022 年 8 月 31 日；在生存分析中剔除存活时间<1 个月的患者数据。分析患者的总生存期、1/3/5 年生存率，影响患者预后的危险因素。

3.2.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($M \pm SD$)表示，两组间比较采用 t 检验，方差齐的多组间比较采用 ANOVA 检验，方差不齐的多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验；分类变量资料用例(%)表示，两组或多组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。在生存分析中使用 Log-rank 法进行单因素分析，Cox 回归法进行多因素分析。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义；三组间的两两比较进行 Bonferroni 校正，检验水准为 0.0167。

第4章 结果

4.1 一般资料

本研究共纳入 45 例 SI-NENs 患者，均无遗传综合征的疾病背景，其中男性 28 例 (62.2%)、女性 17 例(37.8%); 患者的平均年龄为 56.6±11.2 岁，年龄范围为 29-73 岁，其中 51-70 岁是主要的发病年龄段、占比达 64.4%，详见表 4.1。男性与女性患者的平均年龄分别为 55.4±11.3 岁和 58.5±11.0 岁，不同性别患者的年龄差异无统计学意义 ($P=0.361$)。

表 4.1 SI-NENs 患者的年龄分布

发病年龄段(岁)	患者数	构成比(%)
20-29	1	2.2
30-39	3	6.7
40-49	7	15.6
50-59	12	26.7
60-69	17	37.8
70-79	5	11.1

根据 SI-NENs 的发生部位进行分组，NAD-NEN、A-NEN、JI-NEN 分别有肿瘤 16 例(35.6%)、19 例(42.2%)、10 例(22.2%)。根据发病年龄，将患者分为老年组(年龄 ≥60 岁)和非老年组(年龄<60 岁), 两年龄组分别有患者 23 例(51.1%)、22 例(48.9%)，比较不同部位 SI-NENs 患者的年龄、性别特征，结果显示各部位 SI-NENs 患者的年龄及性别差异无统计学意义($P=0.390$ 、 $P=0.181$)，详见表 4.2。

表 4.2 各部位 SI-NENs 患者的年龄及性别特征

项目[N(%)]	NAD-NEN (N=16)	A-NEN (N=19)	JI-NEN (N=10)	χ^2	P
年龄					

续表 4.2

项目[N(%)]	NAD-NEN (N=16)	A-NEN (N=19)	JI-NEN (N=10)	χ^2	<i>P</i>
非老年组	7(43.8)	9(47.4)	7(70.0)	1.881	0.390
老年组	9(56.3)	10(52.6)	3(30.0)		
性别					
男	11(68.8)	9(47.4)	8(80.0)	3.418	0.181
女	5(31.3)	10(52.6)	2(20.0)		

根据 SI-NENs 的分化程度进行分组,高分化和低分化组分别有肿瘤 32 例(71.1%)、13 例(28.9%)。比较不同分化程度 SI-NENs 患者的年龄、性别特征,结果显示各分化程度肿瘤患者的年龄及性别差异无统计学意义($P=0.815$ 、 $P=0.780$),详见表 4.3。

表 4.3 各分化程度 SI-NENs 患者的年龄及性别特征

项目[N(%)]	高分化组(N=32)	低分化组(N=13)	χ^2	<i>P</i>
年龄				
非老年组	16(50.0%)	7(53.8%)	0.055	0.815
老年组	16(50.0%)	6(46.2%)		
性别				
男	19(59.4%)	9(69.2%)	0.078	0.780
女	13(40.6%)	4(30.8%)		

4.2 临床表现

本研究中的 SI-NENs 患者主要为一般消化道恶性肿瘤的表现,各种表现的发生率未超过 50%,详见表 4.4。腹痛(40.0%)、贫血(40.0%)相对常见,其它表现还包括腹胀(31.1%)、梗阻性黄疸(20.0%)、恶心呕吐(15.6%)、黑便(6.7%),其中梗阻性黄疸集中见于 A-NEN 患者;另有 2 例 A-NEN 患者分别以急性胰腺炎、急性胆囊炎的方式发病,2 例 JI-NEN 患者以肠梗阻的方式发病,A-NEN、JI-NEN 各 1 例患者伴有胃间

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/216113102123010052>