

十二指肠神经内分泌癌 9 例临床分析

张天昊 曲林林 高岩 李洁旭 孙良金 曹景玉

【摘要】 目的 探讨十二指肠神经内分泌癌(DNEC)的临床表现、内镜下特点、病理特征、治疗方式及预后,提高其诊疗水平。**方法** 回顾性分析青岛大学附属医院2006年12月至2014年12月确诊的DNEC 9例临床资料。**结果** 9例患者中,男性6例,女性3例,发病年龄48~75岁不等,平均61.5岁,男女比例2:1。主要临床表现包括上腹痛7例,皮肤巩膜黄染4例,黑便1例,1例无症状。病变好发于十二指肠降段,多为单发。5例行胰十二指肠切除术,2例行局部手术切除,1例行胃大部切除术,1例行逆行胰胆管造影胆管支架置入术(ERCP)缓解症状。术后随访3~40个月。5例行根治性切除患者,4例健在,1例发生肝转移而死亡;4例行姑息性治疗患者,1例健在,2例死亡,1例失访。**结论** DNEC临床表现无特异性,内镜及病理免疫组化检查是早期诊断的重要手段,应积极手术治疗,改善患者预后。

【关键词】 十二指肠; 神经内分泌癌; 诊断; 治疗

Duodenal neuroendocrine carcinoma: a clinical analysis of 9 patients Zhang Tianhao*, Qu Linlin, Gao Yan, Li Jiexu, Sun Liangjin, Cao Jingyu. *Medical College, Qingdao University 266555, China
Corresponding author: Cao Jingyu, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, 266003, China, Email: cjl7027@163.com

【Abstract】 Objective To study the clinical manifestations, endoscopic features, pathological features, treatment and prognosis of patients with duodenal neuroendocrine carcinoma (DNEC). **Methods** The clinical data of 9 patients with duodenal neuroendocrine carcinoma who were admitted to our hospital from December 2006 to December 2014 were retrospectively analyzed. **Results** There were 6 males and 3 females. The mean age was 61.5 years (range 48~75 years). The clinical manifestations were abdominal pain ($n=7$), jaundice ($n=4$), melena ($n=1$) and asymptomatic ($n=1$). The DNEC was usually solitary in the duodenum. The operations included duodenopancreatectomy ($n=5$), surgical resection ($n=2$), subtotal gastrectomy ($n=1$), and 1 patient was palliated by common bile duct stenting using an endoscopic retrograde cholangio-pancreatographic (ERCP) approach. The patients were followed up for 3~40 months after operation. For the 5 patients who underwent radical excision 4 were alive. One patient died from liver metastasis. For the 4 patients who underwent palliative therapy, one was alive, two died and one lost to follow-up. **Conclusions** The clinical manifestations of duodenal neuroendocrine carcinoma were non-specific. Endoscopic, pathologic and immunohistochemical tests were important in the diagnosis. Surgical resection improved the prognosis of these patients.

【Key words】 Duodenum; Neuroendocrine carcinoma; Diagnosis; Treatment

胃肠道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine tumors, GE-NETs)是一种相对少见、特殊类型的低度恶性肿瘤。胃肠道任何部位均可发病,约占消化道恶性肿瘤的0.4%~1.8%^[1]。GE-NETs为起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤。该肿瘤可分泌多种肽段和激素,从而引起特征性的内分泌综合征。发生于十二指肠神经内分泌癌(duodenal neuroendocrine carcinoma, DNEC)更是罕

见,占胃肠道神经内分泌肿瘤的1.3%^[2],占十二指肠肿瘤的3.4%~11.9%^[3]。DNEC缺乏典型的临床表现,术前诊断困难,极难与十二指肠其他肿瘤相鉴别,最终确诊需病理诊断。本文回顾性分析了青岛大学附属医院收治的9例十二指肠神经内分泌癌患者的临床资料,分析其临床表现、内镜下特点、病理学特征与外科治疗效果,旨在提高对本病的诊断和治疗水平。

资料与方法

1. 一般资料:青岛大学附属医院自2006年12月至2014年12月共诊治DNEC患者9例,其中男

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.08.009

基金项目:山东省中青年科学家科研奖励基金(BS2011YY004)

作者单位:266555 青岛大学医学院(张天昊、高岩、李洁旭、孙良金);青岛大学附属医院肝胆外科(曲林林、曹景玉)

通信作者:曹景玉,电子信箱:cjl7027@163.com

性 6 例, 女性 3 例, 发病年龄 48 ~ 75 岁, 平均年龄 61.5 岁。

2. 患者临床表现: 本组 9 例患者中, 表现为上腹痛者 7 例, 皮肤巩膜黄染者 4 例, 黑便 1 例。另 1 例无明显临床症状, 为查体时发现十二指肠肿物。所有患者均无特征性内分泌综合征表现。详见表 1。

3. 辅助检查及诊断: 9 例患者均行消化系统 B 超及增强 CT 检查(图 1)。肿瘤位于十二指肠降段 4 例, 十二指肠乳头部 4 例, 水平部 1 例。增强 CT 表现为病灶不均匀强化, 与周围组织分界不清。所有患者均行 CEA、CA19-9 肿瘤标记物检测, 两者均正常者 5 例, 一项或两项全高者 4 例。其中 3 例经胃镜检查, 获取病理组织标本, 均表现为黏膜下隆起肿物, 表面充血糜烂。

结 果

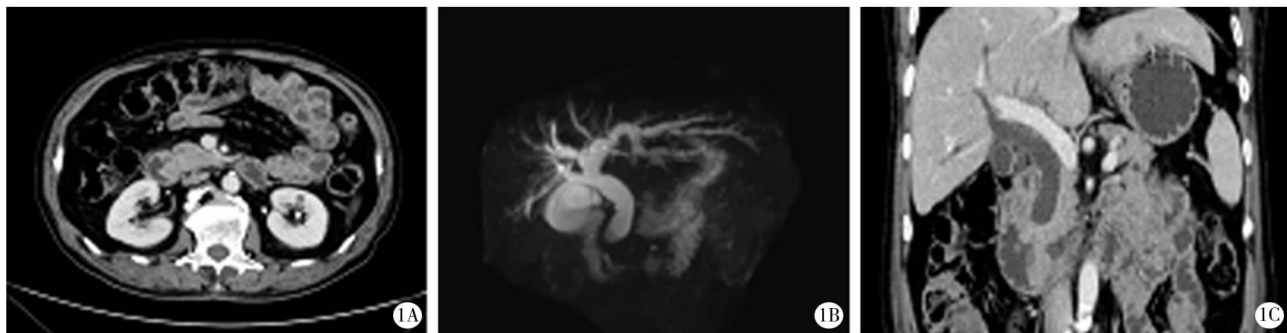
1. 病理及免疫组化: 所有患者均经病理证实为 DNEC(图 2A)。其中高分化 4 例, 中分化 2 例, 低分化 3 例。4 例发生转移(2 例侵犯胆总管下段, 累及胰腺; 1 例侵犯十二指肠壁全层, 小肠系膜癌转移; 1 例侵犯胃窦部)。均行免疫组化检查, 其中突触素(Syn)阳性 8 例(图 2B); 嗜铬粒蛋白 A(CgA)阳性 4 例(图 2C)。依照 Ki-67 指数分级, 本组患者 G1 期 2 例, G2 期 3 例, G3 期 4 例。

2. 治疗方法: 9 例患者其中 5 例行胰十二指肠切除术, 2 例行十二指肠局部切除, 1 例行逆行胰胆管造影, 术中行胆管支架置入术(ERCP), 1 例行胃大部切除术。

表 1 9 例十二指肠神经内分泌癌患者的临床资料及随访情况

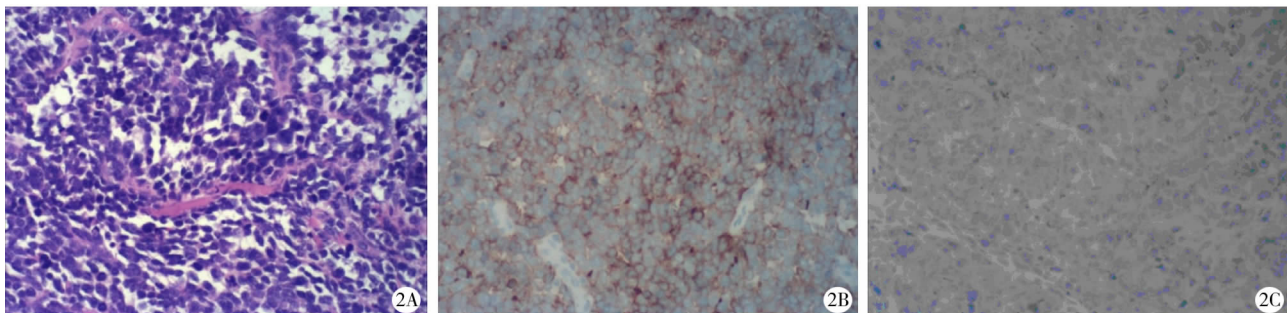
病例编号	性别	年龄(岁)	肿瘤位置	治疗方式	组织分化程度	分级及 Ki-67 指数(%)	肿瘤大小(cm)	转移	存活时间(月)
1	男性	56	乳头部	Whipple	高	G1 (<2)	2 × 2	有	48
2	女性	75	降部	ERCP + BTP ^a	低	G3 (40)	2.5 × 4	无	26
3	男性	61	乳头部	Whipple	中	G2 (20)	2.2 × 1.3	有	8
4	男性	50	降部	Whipple	高	G3 (90)	3 × 2	无	6(死亡)
5	男性	59	降部	Billroth II	高	G1 (<2)	2 × 2	无	失访
6	女性	48	降部	LR ^b	中	G3 (60)	1 × 1	无	50(死亡)
7	男性	52	水平部	HP + Chemos	低	G2 (10)	6 × 4.5	有	45
8	女性	70	乳头部	LR ^b	高	G2 (10)	1 × 1	无	5(死亡)
9	男性	70	乳头部	Whipple	低	G3 (80)	2 × 2	无	3

注: ^a 胆道支架; ^b 局部切除



1A: 十二指肠乳头部占位; 1B: 胰胆管扩张; 1C: 胆系扩张改变

图 1 十二指肠神经内分泌癌患者增强 CT 表现



2A: 肿瘤细胞(HE × 200); 2B: 肿瘤细胞突触素阳性(Syn)(免疫组化 × 200); 2C: 肿瘤细胞嗜铬粒蛋白 A(CgA)阳性(免疫组化 × 200)

图 2 十二指肠神经内分泌癌患者病理

3. 随访:术后随访 3 ~ 50 个月。5 例行根治性切除患者,4 例健在,1 例发生肝转移而死亡;4 例行姑息性治疗患者,1 例健在,2 例死亡,1 例失访(表 1)。

讨 论

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)是一种起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤。NET 细胞含有神经内分泌颗粒,具有神经内分泌特性,能分泌多种肽类和生物胺,可引起相应的内分泌综合征。NET 可发生于全身多种器官和组织^[4]。消化道是最常见的原发部位,多见于胃、直肠、空肠等,发生于十二指肠的神经内分泌癌很是罕见,病因不明。有研究显示^[5],NET 患者神经内分泌细胞中原癌基因 Bmi-1 的表达上调,而 Bmi-1 则可通过编码肿瘤相关蛋白发挥作用。2010 年出版的《世界卫生组织消化系统肿瘤分类》首次明确指出所有 NETs 均具有恶性潜能。DNEC 很少有典型的类癌综合征,缺乏典型的临床表现,容易误诊为其他十二指肠良恶性肿瘤。

DNEC 生长缓慢,其临床表现可分为功能性表现和无功能性表现。功能性 NETs 能分泌多种激素和肽类物质,引起相关临床症状,如皮肤潮红、腹泻、哮喘、低血压等。类癌综合征是 NETs 的特异性临床症状,但文献报道只有 15% ~ 18% 的 NET 出现类癌综合征^[6]。本组患者无一出现类癌综合征表现。绝大多数 DNEC 临床表现无特异性,与普通腺癌难以鉴别,因此早期难以发现。其主要表现为非特异性消化系统症状(如腹痛、腹胀)和肿瘤相关症状(如阻塞胆道系统引起的梗阻性黄疸、腹部包块、消化道出血等)。本组患者有 4 例因全身及巩膜黄染就诊,1 例因黑便就诊,1 例无任何临床症状,查体时发现。

DNEC 因缺乏特异性临床表现,故难以作出早期诊断。少数 NETs 细胞具有分泌一些肽类或胺类物质的功能,可通过测定这些物质来诊断本病及检测肿瘤的治疗效果^[7]。临床上最常用的是 CgA 和 5-羟色胺(5-HTP)。CgA 是本病最具特异性的血清学标记物。据报道^[8],大约有 70% ~ 90% 的神经内分泌癌(NEC)患者 CgA 水平升高。当 CgA > 30 kU/L 时,应考虑肿瘤有无复发或转移,其敏感度为 92%,特异度为 96%。其他检测指标如胰高血糖素、胃泌素、神经多肽 K、P 物质、胰多肽等的特异度均低于 CgA 和 5-HTP,因此并没有被广泛应用。

影像学检查如 B 超、CT、MRI、生长抑素受体显

像等有助于发现 DNEC 的部位及有无转移。曾有研究报道^[9],有 91% 的患者经 CT 检查能发现肠系膜淋巴结的转移。CT 检查有助于肿瘤定位,但小于 1 cm 的肿瘤诊断困难。CT 的早期强化是本病的一个重要特征。CT 强化表现为中度及以上的不均匀强化,内常有小坏死灶、液化区,强化中心为低密度区。然而,影像学检查无法直视肿瘤特征,不能判断肿瘤性质,敏感性和特异性较差,仅用于肿瘤的定位诊断。内镜检查可在直视肿瘤的基础上,进行肿瘤组织活检,明确诊断,可检出直径小于 1 cm 的病灶,其诊断敏感度约 80% ~ 90%。神经内分泌癌超声内镜下多表现为黏膜或黏膜下层边界清晰的低回声病变^[10]。本组患者均行消化系统 B 超及增强 CT 检查,肿瘤位于十二指肠降段 4 例,十二指肠乳头 4 例,水平部 1 例,其中 3 例患者行胃镜检查,并术中取病理组织活检。

本病可按肿瘤的组织分化程度和细胞增殖活性进行分级。增殖活性分级推荐采用每高倍镜下核分裂象数和(或)Ki-67 指数两项指标:低级别(G1)核分裂象数为 1/10HPF 或 Ki-67 指数 ≤ 2%;中级别(G2)核分裂象数为 2 ~ 20/10HPF 或 Ki-67 指数为 3% ~ 20%;高级别(G3)核分裂象数 > 20/10HPF 或 Ki-67 指数 > 20%。本组患者 G1 期 2 例,G2 期 3 例,G3 期 4 例。免疫组化监测指标 Syn、CgA、Ki67 是必须监测的项目,前两者可确定肿瘤细胞是否具有神经内分泌细胞分化,后者用于明确分级。本组患者 Syn 阳性 8 例,CgA 阳性 4 例,Ki67 > 20% 者 4 例。

DNEC 强调多学科综合治疗。包括手术切除、内镜下治疗、化疗、生物治疗等^[12]。无论肿瘤有无功能,有无发生转移,手术切除均是唯一能达到治愈的手段,应尽量争取 RO 切除^[13-14]。手术切除肿瘤原发部位、可疑的转移部位及清扫周围肿大淋巴结为目前首选的治疗方法。有报道称^[15],若肿瘤直径 > 2 cm 时,伴随淋巴结转移的概率明显增加,应行根治性切除术;伴淋巴结转移者,应行淋巴结清扫。化疗方案中,目前多认为以 5-氟尿嘧啶为主联合其他化疗药物的效果较好^[16]。影响本病预后的因素很多,包括肿瘤的分化程度、类型、分级、位置以及是否存在肝转移或淋巴结转移、血管或淋巴管侵犯等。所有 NETs 均具有恶性潜能,应进行长期随访。本病的预后较其他类型恶性肿瘤好。本组 5 例行根治性切除患者 4 例健在,1 例发生肝转移而死亡。4 例行姑息性治疗患者,1 例健在,2 例死亡,1 例失访。

总之,与其他恶性肿瘤相比,NEC 的总体发病率虽然较低,但近年亦呈迅速增长趋势。NEC 是一种生长缓慢、具有恶性潜能的肿瘤。其诊断需要结合临床表现、影像学、内镜及组织病理学综合考虑。大多数 NEC 恶性程度较低,及早手术切除是治愈的关键,一旦发生转移,预后明显变差。因为大多数患者临床表现无特异性,所以寻找特异性血清肿瘤标志物成为今后研究的热点。采用何种治疗方法和药物,目前尚无成熟方案。

参 考 文 献

- [1] 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(4):421-426.
- [2] 尹东剑,孟繁杰,冯增利,等. 十二指肠类癌的诊断和治疗(附 4 例报告并文献复习)[J]. 河北医科大学学报, 2008,29(5):672-674.
- [3] Weiss NS, Yang CP. Incidence of histologic types of Cancer of the small intestine[J]. J Natl Cancer Inst, 1987,78(4):653-656.
- [4] 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2011,40(4):257-262.
- [5] 赵晶,辛彦. 原癌基因 Bmi-1 与胃肠肿瘤的关系及临床意义[J]. 中国实用内科杂志, 2008,28(12):1081-1082.
- [6] Hanagiri T, Sugaya M, Takenaka M, et al. Preoperative CYFRA21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011,74(1):112-117.
- [7] Leja J, Essaghir A, Essand M, et al. Novel markers for enterochromaffin cells and gastrointestinal neuroendocrine carcinomas[J]. Mod Pathol, 2009,22(2):261-272.
- [8] 冯金燕,伍晓汀. 胃肠道神经内分泌肿瘤的诊疗进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2013,20(3):334-339.
- [9] Ghevariya V, Malieckal A, Ghevariya N, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract[J]. South Med J, 2009,102(10):1032-1040.
- [10] Li L, Song LH, Ding SC, et al. Clinical value of CEA and CYFRA21-1 as an assessment indicator of therapeutic efficacy in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Chin J Oncol, 2010,32(11):850-854.
- [11] 薛敏敏,刘翠平,陈楚弟,等. 222 例神经内分泌肿瘤诊治及随访分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2014,19(1):25-29.
- [12] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014,20(12):841-843.
- [13] Kunz PL, Fisher GA. Advances in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2010,3(1):79-86.
- [14] Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors[J]. Langenbecks Arch Surg, 2011,396(3):299-311.
- [15] 吴利娟,董彩红,李敏. 19 例胃肠道类癌的内镜特点及临床分析[J]. 中国医药导报, 2012,9(8):148-149.
- [16] 郑楷炼,彭智勇,胡先贵,等. 胰腺神经内分泌癌 60 例临床病理特征及外科治疗策略[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014,20(1):32-34.

(收稿日期:2015-05-13)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于参考文献中电子文献的著录格式

一、通用格式

作者名(前 3 名, et al.). 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地:出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径.

请注意,电子期刊须标注“[文献类型标志/文献载体标志]”、“获取和访问的路径”。

二、电子文献载体和文献类型标志

请参照 GB 3469《文献类型与文献载体代码》的要求,电子文献载体类型标志如下:磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL. 文献类型标志如下:普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB. 其中会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集;专著、论文集当中析出的文献,著录为[A], 其他未说明文献类型的著录为[Z].

三、具体示例

- [1] 莫少强. 数字式中文全文文献格式的设计与研究[J/OL]. 情报学报, 1999,18: 1-6[2001-07-08]. <http://periodical.wanfangdata.com.cn/periodical/qbxb/qbxb99//qbxb9904/990407.htm>.
- [2] Who's Certified[DB/OL]. Evanston(IL): The American Board of Medical Specialists, 2000[2001-05-08]. <http://www.abms.org/newsearch.asp>.
- [3] 萧钰. 出版业信息化迈入快车道[EB/OL]. (2001-12-19)[2002-04-15]. <http://ww.creader.com/news/0112190019.htm>.
- [4] Scitor Corporation. Project scheduler [CP/DK]. Sunnyvale, Calif: Scitor Corporation, c1983.
- [5] 陈彪. 帕金森病[M/CD]//贾建平,张新卿. 神经系统疾病诊治进展. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005.