

47 例胃低分化神经内分泌癌的临床分析

李 晨 夏绍友 张 勇

摘 要 **目的** 分析胃低分化神经内分泌癌特有的生物学行为和手术治疗与肿瘤预后之间的关系。**方法** 总结 1993 年 1 月~2010 年 6 月间收治的 47 例经手术切除、病理证实的胃低分化神经内分泌癌病例资料进行分析。**结果** 本组患者平均年龄 63.2 岁。全组均予手术治疗,其中 6 例(6/47, 12.7%)行远端胃切除,29 例(29/47, 61.7%)行近端胃切除,12 例(12/47, 25.5%)行全胃切除。肿瘤浸润深度:43 例(43/47, 91.4%)浸润至浆膜。14 例(14/47, 29.7%)有脉管浸润。39 例(39/47, 82.9%)有淋巴结转移。6 例(6/47, 12.7%)有肝转移。术后接受辅助化疗 18 例(18/47, 38.3%)。**结论** 胃低分化神经内分泌癌生物学行为独特,恶性程度高,早期诊断困难。预后受肿瘤浸润深度、手术治疗方式等多因素影响。

关键词 胃肿瘤 癌 神经内分泌 生物学行为 预后

Clinic Analysis of 47 Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas of the Stomach. Li Chen, Xia Shaoyou, Zhang Yong. Department of General Surgery, The Chinese General PLA Hospital, Beijing 100853, China

Abstract **Objective** To examine the relationship of biologic behavior, surgical treatment and prognosis in patients with gastric carcinoid. **Methods** A total of 47 poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the stomach verified by pathology and operation from Jan 1993 to Jun 2010 were analyzed retrospectively. **Results** The tumor occurred more often in older patients (average age was 63.2 years). All the patients underwent surgical treatment including distal gastrectomy ($n = 6$, 12.7%), proximal gastrectomy ($n = 29$, 61.7%), total gastrectomy ($n = 12$, 25.5%). Carcinoma infiltration: infiltration beyond the serosa occurred in 43 patients (43/47, 91.4%), vascular invasion in 14 patients (14/47, 29.7%), regional lymph node metastasis in 39 patients (39/47, 82.9%), liver metastasis in 6 patients (6/47, 12.7%). There were 18 patients received the adjuvant chemotherapy after the operation (18/47, 38.3%). **Conclusion** Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the stomach which have the unique biologic behavior are rare. The prognosis depends on multi factors, such as carcinoma infiltration and surgical treatment.

Key words Stomach neoplasms; Carcinoma; Neuroendocrine; Biologic behavior; Prognosis

胃低分化神经内分泌癌是胃神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)的一种少见病理类型,具有独特的病理学特点和生物学行为,预后极差。因为临床罕见,目前对其认识较少^[1]。现回顾性总结笔者医院 1993 年 1 月~2010 年 6 月收治的 47 例胃低分化神经内分泌癌患者的临床资料,探讨胃低分化神经内分泌癌不同生物学行为及治疗对预后的影响,为胃低分化神经内分泌癌早期发现、早期诊断、早期治疗提供依据,近一步改善和提高预后。

资料与方法

1. 一般资料:1993 年 1 月~2010 年 6 月期间在解放军总医院普外科住院并行手术治疗的胃低分化神经内分泌癌患者共 47 例,均符合 WHO 胃低分化神经内分泌癌的新标准^[2]。其中,男性 36 例,女性 11 例,诊断时平均年龄 63.2 (36~82)岁。

2. 临床病理评价:确诊主要依据苏木精-伊红染色下的

形态特点和免疫组织化学(免疫组化)特异的神经内分泌标记,包括嗜铬颗粒蛋白 A(chromogranin A, CGA)、突触素(synaptophysin, SYN)、神经元特异性烯醇化酶(neuro specific enolase, NSE)和 CD56 等。肿瘤分期按照 Rindi 等^[3]推荐的胃低分化神经内分泌癌的分期标准。

3. 随访和预后:47 例患者均获得随访,中位随访时间 17 个月。有 1 例 64 岁患者出院 8 个月后死于心脏疾病。平均生存期 18.6 个月,中位生存期 15.5 个月。患者的生存状况与肿瘤生物学行为及能否根治切除有关,而与性别、年龄、肿瘤大小及化疗无关(表 1)。

4. 统计学方法:数据处理应用 Chiss 软件,临床病理因素比较采用 Fisher 精确概率法, $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特点:临床表现无明显特异性,主要为:上腹部不适 24 例(47.9%), 吞咽困难 16 例(33.3%), 余合并消化道肿瘤的食欲不振、恶心、消瘦等一般症状。临床均未发现类癌综合征表现。入院常规检查时发现 28 例患者伴有不同程度的贫血(贫血标准:男

性血红蛋白 <120g/L,女性 <110g/L)。

2. 病理特点:47 例患者中,肿瘤最大直径 >6.8cm 患者 31 例 (31/47,65.9%)。肿瘤直径 <6.8cm 患者 16 例 (16/47,34.1%)。病灶大体形态:5 个隆起型,29 个溃疡型,13 个浸润溃疡型。镜下肿瘤细胞体积较小,胞质稀少,排列呈巢状,多伴有坏死。肿瘤浸润深度:43 例 (43/47,91.5%) 浸润至浆膜,4 例 (4/47,8.5%) 未浸润浆膜。14 例 (14/47,29.8%) 有脉管浸润。39 例 (39/47,82.9%) 有淋巴结转移。6 例 (6/47,12.7%) 有肝转移。本组病例的免疫组化检测呈阳性反应较多的有 NSE、SYN 和 CGA,其阳性率分别是 NSE 87% (41/47)、SYN 76% (36/47) 和 CGA 53% (25/47)、CD56 55% (26/47)。

3. 治疗情况:47 例患者均行手术治疗,采用根治术 40 例,姑息术 7 例。其中 6 例 (6/47,12.8%) 行远端胃切除,29 例 (29/47,61.7%) 行近端胃切除,12

例 (12/47,25.5%) 行全胃切除。行姑息切除 7 例分别为:伴远处转移 (5 例),其中 1 例合并肝转移患者行姑息性近端胃大切后,肝转移瘤行射频治疗。明显局部侵犯 (1 例) 和腹膜后广泛淋巴结转移 (1 例)。术后并发症:并发腹腔感染 1 例,胰漏 2 例,切口裂开 1 例。47 例患者中 18 例于术后行辅助化疗。化疗方案采用 DCF 方案 (顺铂、氟尿嘧啶、多西紫杉醇)。

4. 临床病理特征及治疗对预后的影响:肿瘤病理特征对预后的影响:未侵犯浆膜组的 5 年生存时间大于侵犯浆膜组 ($P < 0.05$)。有无淋巴结转移、脉管转移及肝转移比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。行根治术治疗的生存时间大于姑息术治疗组 ($P < 0.05$) (表 1)。术后接受化疗组和未接受化疗组生存时间相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。患者年龄、性别对预后影响均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 临床病理特征和手术情况对预后的影响生存时间 (n = 47)

指标		n (%)	影响生存例数 [n (%)]		P
			≥5 年	<5 年	
年龄 (岁)	≤66	28 (59.6)	11 (39)	17 (61)	0.357
	>66	19 (40.4)	5 (26)	14 (74)	
性别	男性	36 (76.6)	10 (28)	26 (72)	0.101
	女性	11 (23.4)	6 (55)	5 (45)	
浸润深度	未侵犯浆膜	4 (8.5)	4 (100)	0 (0)	0.018
	侵犯浆膜	43 (91.5)	12 (28)	31 (72)	
淋巴结转移	有	39 (82.9)	12 (30)	27 (70)	0.296
	无	8 (17.1)	4 (50)	4 (50)	
脉管癌栓	有	14 (29.8)	4 (28)	10 (72)	0.606
	无	33 (70.2)	12 (36)	21 (64)	
肝转移	有	6 (12.7)	0 (0)	6 (100)	0.056
	无	41 (87.3)	16 (39)	25 (61)	
手术情况	根治	40 (85.1)	16 (40)	24 (60)	0.039
	姑息	7 (14.9)	0 (0)	7 (100)	
辅助化疗	有	18 (38.3)	7 (39)	11 (61)	0.581
	无	29 (61.7)	9 (31)	20 (69)	

讨 论

胃低分化神经内分泌癌生物学表现为高度恶性,发现时多数病变已属中晚期,总体生存时间短,预后极差。研究发现影响其预后的临床病理因素较多,年龄、肿瘤生物学特性、手术治疗及辅助化疗均对预后有影响。对其中的高危因素采取针对性的诊治措施,可以有效提高患者的预后。有资料报道,胃低分化神经内分泌癌发病的年龄 (62.4 ~ 63.8 岁) 无性别差异^[4,5]。高龄组可能较低龄组预后更差,性别与预后无明显相关^[6]。本组资料与文献报道一致。胃低分

化神经内分泌癌具有独特的生物学特性。比较肿瘤大小预测生物学行为和预后的价值,有文献报道在微小 (<1cm) 单发肿瘤中,发生转移者不到 10%,预后较好;>2cm 肿瘤,预后较差^[7]。目前肿瘤大小与预后关系仅限于 >2cm 与 <2cm 间的比较,尚未对较大肿瘤对预后影响进行分组比较。本组资料中,>6.8cm 的肿瘤所占比例大,恶性度较高、侵袭性强、容易发生转移、预后较差。显示对侵袭性更强的大肿瘤评价疾病进展和预测预后价值有待于进一步研究。肿瘤胃壁浸润深度对预后评价有重要意义^[8]。本组

资料显示:肿瘤浸润至浆膜比例高达 43/47。侵犯浆膜的肿瘤恶性度高,胃周组织可直接受累,更易经淋巴管或血行转移。比较无浆膜浸润者 5 年生存时间大于有浆膜浸润者($P < 0.05$)。肿瘤胃壁浸润深度可以作为预测预后的重要指标。

胃低分化神经内分泌癌易发生转移。本组 47 例中淋巴结转移 39 例(39/47,83%),脉管转移 14 例(14/47,29%),肝转移 6 例(6/47,12%)。有淋巴结转移的肿瘤侵袭性更强,可能更早地通过血行向远处转移。肝转移具有更大的侵袭性,是致死的高危因素。肝转移一旦发生,自诊断至死亡的平均生存时间明显缩短,预后很差。文献报道,肝内转移瘤的数量、大小和双叶同时发生转移对生存期无影响,只有超过 50% 的肝脏被转移灶取代后,生存时间明显减少^[5]。本组资料显示,6 例肝转移患者均合并淋巴结转移、脉管转移。其中 1 例行姑息术后,同时行肝转移瘤射频治疗。6 例患者发现肝转移后,生存时间平均为 2.3 年。本组比较有无淋巴结转移、脉管转移、肝转移的 5 年生存时间无统计学意义,可能与样本量偏小、随访周期不均有关。

胃低分化神经内分泌癌的早期诊断仍非常困难,临床表现无特异性,确诊主要依靠病理组织学检查。肿瘤标志物可用于胃低分化神经内分泌癌诊断和随访评估,如 SYN、NSE、CGA 或 CD56 等。其中血清 CGA 检查可能会对胃低分化神经内分泌癌的诊断有重要意义。研究表明 60% ~ 80% 的胃低分化神经内分泌癌患者中血清 CGA 水平高于正常,而 CGA 恰恰是神经内分泌细胞中分泌颗粒所释放的代表其分泌特征的物质。联合检测多种内分泌标志物,有助于增加敏感性,减少漏诊。胃低分化神经内分泌癌的治疗目前见解不同,多认为根治性手术是治疗胃低分化神经内分泌癌最理想的方法。手术方法的选择要依据肿瘤的大小、部位、浸润深度、有无淋巴结和远处转移等情况,采取个体化治疗。术中应进行全面细致的探查,以排除多中心病灶和转移灶。对于已有转移的病例,应尽可能行根治术。如无法根治也应争取作减瘤手术。亦有文献报道,对于局限性病灶,可以考虑行类似于腺癌的手术方式,不推荐行减瘤术或肝转移灶切除术。本组资料提示,根治性手术应作为胃低分化神经内分泌癌首选治疗,在手术方案的制定上,要采取个体化的原则。胃低分化神经内分泌癌的辅助化疗,目前意见亦不一致。有学者认为,无法手术的病例,可考虑顺铂联合依托泊甙化疗,不推荐使用生长

抑素或干扰素^[6]。无法手术的病例,化疗可能是更好的选择。近几年有顺铂联合 S-1 用于胃低分化神经内分泌癌术后辅助化疗的报道,提示其可能是一种有希望的化疗方案^[9]。亦有学者认为,以氟尿嘧啶为主的辅助化疗方案不能减少胃神经内分泌肿瘤术后肝转移的发生、延长生存期和提高 5 年生存率。链脲霉素、氟尿嘧啶、表阿霉素和环磷酰胺等单独使用效果均不理想,仅 20% ~ 40% 缓解率^[7]。说明胃神经内分泌肿瘤对细胞毒治疗并不敏感,辅助化疗可能无益,在增加化疗反应和毒性的同时,并不能改善预后和提高生活质量。Modlin 等^[10]总结了 1978 ~ 2008 年有关胃低分化神经内分泌癌的治疗,发现生物治疗能够有效改善胃低分化神经内分泌癌症状。其中放射性核素标记生长抑素类似物治疗,是利用治疗剂量的放射性核素与肿瘤表面特异性受体相结合,并到达导向肿瘤部位进行定向治疗的新方法。

综上所述,胃低分化神经内分泌癌是一种临床罕见、预后极差的肿瘤类型。临床早期诊断困难,除外科手术外,目前尚无更有效的治疗手段可提高预后,即使手术联合化疗,患者 5 年内死于肿瘤复发或转移仍达 90% 以上。本组资料对影响胃低分化神经内分泌癌预后进行多因素分析显示,患者生存期与肿瘤独特的生物学特性和肿瘤根治情况有关。患者预后差的原因,可能与早期病例很少见,肿瘤在确诊时即伴有转移,本身生物学行为恶性程度高、增殖活跃、常伴脉管浸润有关。因此,研究早期有效诊断手段,提高早期手术率;根据病变的生物学行为,彻底清除转移病灶;依据病变情况制定个体化治疗方案,是减少转移和复发,提高预后的关键。

参考文献

- 1 Rindi G, Bordini C, Rappelli S, *et al.* Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior [J]. *World J Surg*, 1996, 20(2): 168 - 172
- 2 Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors [M]. 2nd ed. Berlin: Springer, 2000: 61 - 63
- 3 Rindi G, Kloppel G, Alhman H, *et al.* TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors; a consensus proposal including a grading system [J]. *Virchows Arch*, 2006, 449(4): 395 - 401
- 4 Xie SD, Wang LB, Song XY, *et al.* Minute gastric carcinoid tumor with regional lymph node metastasis: a case report and review of literature [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 2461 - 2463
- 5 Modlin IM, Kidd M, Latich I, *et al.* Current status of gastrointestinal carcinoids [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128: 1717 - 1751
- 6 Soreide JA, van Heerden JA, Thompson GB, *et al.* Gastrointestinal carcinoid tumors: long-term prognosis for surgically treated patients [J].

- World J Surg,2000,24:1431-1436
- 7 Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated populationbased review of carcinoid tumors[J]. Ann Surg,2004,240:117-122
 - 8 Schwarz RE, Fuller RA, Chu P. Unusual presentations of uncommon tumors: case 2. Gastric carcinoid metastatic to the liver[J]. J Clin Oncol,2002,20:2403-2404
 - 9 Koide N, Suzuki A, Saito H, *et al.* Gastric small cell carcinoma successfully treated by surgery and postoperative chemotherapy consisting of cisplatin and S-1: report of a case[J]. Surg Today,2007,37(11): 989-994
 - 10 Modlin IM, Kidd M, Drozdov I, *et al.* Pharmacotherapy of neuroendocrine cancers[J]. Expert Opin Pharmacother,2008,9(15):2617-2626

(收稿:2011-10-18)

(修回:2011-12-06)

64 层螺旋 CT 评价冠状动脉斑块及与心绞痛分型的临床研究

徐青云 许海宾 陈申杰 黄兆铨

摘 要 **目的** 探讨 64 层螺旋 CT 冠状动脉成像(64SCTCA)对冠状动脉斑块性质评价及冠状动脉斑块性质与心绞痛分型关系的临床价值。**方法** 收集 210 例(其中男性 117 例,女性 93 例,年龄 40~84 岁,平均年龄 67.63 ± 9.42 岁)在 2 周内先后行 64SCTCA 和选择性冠状动脉造影(SCAG)检查并经 SCAG 证实为冠心病的患者,分成不稳定型心绞痛组(unstable angina pectoris, UA)和稳定型心绞痛组(stable angina pectoris, SA),对每组患者冠状动脉内粥样斑块的性质及其与心绞痛分型的关系进行评价,采用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析。**结果** 210 例冠心病患者中用 64SCTCA 共检出斑块 837 个,其中软斑块 285 个(34.10%),混合斑块 168 个(20.0%),钙化斑块 384 个(45.9%);UA 组以软斑块为主,钙化斑块次之;SA 组以钙化斑块为主,混合斑块次之,两组比较差异有统计学意义。UA 组病例冠状动脉轻度、中度狭窄病变处以软斑块为主,重度狭窄病变处以钙化斑块为主,SA 组病例冠状动脉狭窄病变处以钙化斑块为主,UA 组不同斑块性质在冠状动脉狭窄程度之间的比较有统计学意义,SA 组不同斑块性质在冠状动脉狭窄程度之间的比较有统计学意义。**结论** 64SCTCA 通过测定冠状动脉斑块 CT 值对其性质进行评价,在冠心病高危患者的识别及心绞痛的分型方面具有重要价值。

关键词 多层螺旋 CT 动脉粥样硬化斑块 心绞痛

Study of Evaluating Plaque Character with Different Angina Pectoris Types by Using 64-slice spiral CT Coronary Angiography. Xu Qingyun, Xu Haibin, Chen Shenjie, Huang Zhaoquan. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medicine University, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To evaluate the clinical value of 64-slice spiral CT coronary angiography (64SCTCA) in the detection of plaque composition and to investigate the relationship between plaque character and angina pectoris types. **Methods** A total of 210 patients (117 men, 93 women, mean age 67.63 ± 9.42 years, range 40~84 years) with known or suspected coronary heart disease and finally diagnosed as coronary heart disease by selective coronary angiography (SCAG) were enrolled. They were examined by 64SCTCA and SCAG within two weeks and were divided into two groups: unstable angina pectoris (UA) and stable angina pectoris (SA). The plaque composition and the relationship between plaque character and angina pectoris types were evaluated. **Results** A total of 837 plaques were checked out from the 210 patients, of which 285 were soft plaques (34.1%), 168 were mixed plaques (20.0%), 384 were calcified plaques (45.9%). 64SCTCA revealed that there was significantly more soft plaques in group UA than in group SA, and there was significantly more calcium plaques in group SA than in group UA. Different types of plaque had statistically difference between the two groups. **Conclusion** 64SCTCA has an important value in the screening of high-risk patients with coronary heart disease and the typing of angina pectoris through evaluating the atherosclerosis plaque feature by measuring the CT value of different plaques.

Key words Multi-slice computed tomography; Atherosclerotic plaque; Angina pectoris