

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.039

◇临床医学◇

胃神经内分泌癌 23 例临床病理特点和诊治分析

张同方, 徐皓, 方心安

作者单位: 六安市人民医院(安徽医科大学附属六安医院)普外科, 安徽 六安 237005

通信作者: 徐皓, 男, 主任医师, 研究方向为普外科, E-mail: zhangtongfang@163.com

摘要:目的 探讨胃神经内分泌癌(gastric neuroendocrine carcinoma, G-NEC)的临床病理和诊治特点以及预后分析。方法 回顾性分析六安市人民医院普外科2011年3月至2018年3月收治的23例G-NEC病人临床资料,分析病人的临床表现及诊治经过,利用术后病理学及免疫组化确定诊断,观察并利用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。结果 23例G-NEC中男16例,女7例,占同期收治胃癌的人数的1.2%,中位年龄64岁,其中胃上部癌10例,胃中部癌6例,胃下部癌7例,行R₀切除者19例,R₁切除者2例,姑息性切除者2例,随访生存时间为7~84月,中位生存时间为28月,1、3、5年生存率分别为86.5%、37.9%、9.5%。结论 胃神经内分泌癌是一类侵袭性强、恶性程度高、预后较差的少见肿瘤,发病率及术前诊断率较低,确诊依赖于术后病理学及免疫组化,外科手术可使病人生存获益,手术是首选治疗方案,综合治疗在其治疗中起到重要作用。

关键词:胃肿瘤; 癌,神经内分泌; 病理学,临床; 抗原,CD56; 胃切除术; 突触素; 嗜铬蛋白; 预后

Clinico-pathological characteristics and clinical features analysis of 23 patients with gastric neuroendocrine carcinoma

ZHANG Tongfang, XU Hao, FANG Xinan

Author Affiliation: Department of Surgery, Lu' An People's Hospital (Lu' An Affiliated Hospital of Anhui Medical University), Lu' An, Anhui 237005, China

Abstract: Objective To evaluate the clinico-pathological characteristics, Clinical feature, diagnosis, treatment and prognosis of gastric neuroendocrine carcinoma (G-NEC). **Methods** Clinical data of 23 G-NEC cases were collected in the Department of Abdominal Surgery at the Department of Surgery, Lu' An Affiliated Hospital of Anhui Medical University between July 2011 and March 2018. Its diagnosis relies on pathological examination and immunohistochemistry. Follow-up was conducted by telephone. The survival curves were drawn using Kaplan-Meier method. **Results** G-NEC of the stomach accounted for 1.2% of all the gastric carcinomas. The tumor occurred more often in males (17 of 23), older patients (mean age of 64 years). 19 patients underwent curative resection (R₀), while 2 underwent palliative resection and 2 others underwent R₁ resection. The median overall survival rate was 28 months (range 7 to 84 months), and the overall 1, 3, 5-year survival rates were 86.5%, 37.9% and 9.5% respectively. **Conclusions** G-NEC is a highly malignant tumor with poor prognosis. Preoperative diagnosis rate is low. Its diagnosis relies on pathological examination and immunohistochemistry. Tumor T stage have potential impact on survival. Surgery is the treatment of first choice, while the choice of comprehensive treatment after surgery should be optimized.

Key words: Stomach neoplasms; Carcinoma, neuroendocrine; Pathology, clinical; Antigens, CD56; Gastrectomy; Synaptophysin; Chromogranin; Prognosis

胃神经内分泌癌(G-NEC)作为一种临床预后较差的少见病,是胃肠道神经内分泌肿瘤中恶性程度较高的一种^[1],国内相关的大样本研究较少,因此临床上对G-NEC的认识不够,由于临床无特异性表现而容易被误诊,目前对G-NEC的诊断、临床病理特点、治疗、预后等尚没有统一的共识,本研究对23例G-NEC病人的临床表现、病理特征、免疫组织化学特征、治疗方式及其预后进行回顾性分析,探讨G-NEC的诊治经验,以期促进G-NEC的临床诊治规范,提高对该疾病的认识以及旨在为G-NEC

的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 调阅安徽医科大学附属六安医院普外科2011年3月至2018年3月收治的23例G-NEC病人的临床病理资料进行回顾性分析,其占我科同期收治胃癌病人的1.2%,其中男性16例,女性7例,年龄范围为42~79岁,中位年龄64岁,23例G-NEC术前均行电子胃镜检查,电子胃镜检查病理学检查结果提示:胃上部癌10例,胃中部癌6例,胃下部癌7例。

1.2 诊断和治疗 手术标本经10%中性福尔马林固定,主要途径是通过光镜观察形态特点以及免疫组织化学特异的神经内分泌标记,免疫组化采用EnVision法,使用标记的抗体CD56(神经细胞粘连分子)、Syn(突触素)和CgA(嗜铬蛋白),根治性切除被定义为无残留肿瘤状态(R_0 切除+ R_1 切除),宏观残余肿瘤被定义为姑息性切除(R_2 切除)。

1.3 随访及分析方式 采用电话和门诊复查的方式对病人术后进行定期随访,生存时间是自手术时间至随访数据库截止时间(2018年3月),根据随访结果统计生存时间,病人生存时间按月计算。

1.4 统计学方法 数据处理应用SPSS 16.0软件,采用Kaplan-Meier法进行生存曲线绘制。

2 结果

2.1 临床特点 23例胃神经内分泌癌病人主要临床症状无特异性表现,和胃癌相似,伴有上腹隐痛不适者13例(56.5%),吞咽困难5例(21.7%),反酸、嗝气2例(8.6%),贫血6例(26.1%),恶心、呕吐1例(4.3%),其他症状还包括纳差、乏力和消瘦等非特异性症状。查体可触及腹部肿块1例,余无明显腹部阳性体征,入院常规检查时发现11例病人合并有不同程度的低蛋白血症和贫血。CT影像学表现:其中2例表现病灶处胃壁呈不均匀增厚,伴有胃周及腹膜后淋巴结肿大,增强CT表现动脉期胃壁可见强化,行上消化道钡餐造影检查14例,提示局部病灶可伴有黏膜不同程度改变,病灶明显处有充盈缺损或龛影。

2.2 病理类型及特征 光镜下表现:肿瘤细胞大小不等、形态不一,具有明显的核异型性,核分裂数较高,核浆比例增大,肿瘤细胞排列呈巢片状,细胞小,细胞核深染,核分裂象多见(见图1),有的肿瘤细胞排列呈梁索状,细胞小,细胞核深染,核分裂象多见。23例G-NEC中,Syn阳性表达率82.6%(19例)(见图2),CgA阳性表达率65.2%(15例)(见图3),CD56阳性表达率73.9%(17例)(见图4),Syn、CgA和CD56三者联合检测阳性表达率100%;其中病灶:溃疡浸润型18例,肿块型5例,T分期:T1(1例),T2(2例),T3(2例),T4a(11例),T4b(7例),平均清扫淋巴结数目(17.5 ± 1.9)个,其中14例合并有局部或淋巴结转移。

2.3 治疗情况 23例胃神经内分泌癌病人均行手术治疗,根据病人具体情况,病灶位于胃上部及中部者16例行全胃切除+食管空肠Roux-EN-Y术;病灶位于胃下部者7例行远端胃癌根治术,其中行全胃切除术+脾脏切除者1例,全胃切除术+胰体尾切

除者1例,腹腔镜辅助胃癌根治术3例。其中 R_0 切除者19例, R_1 切除者2例,姑息性切除者2例。有2例病人出现术后并发症,其中十二指肠残端瘘1例,肺部感染1例。根据病人术后病理分期及对化疗的耐受程度制定个体化化疗方案,术后有21例行常规化疗,方案为奥沙利铂(或多西他赛)联合氟尿嘧啶辅助化疗,疗程为6~8个周期,2例因个人原因未行化疗。

2.4 生存结果 至随访截止日,本组病人均获得随访,至随访结束存活9例,死亡14例,死因为肿瘤复发或广泛转移导致多脏器功能衰竭,随访生存时间为7~84个月,中位生存期为28个月,1、3、5年生存率分别为86.5%、37.9%、9.5%(见图5)。

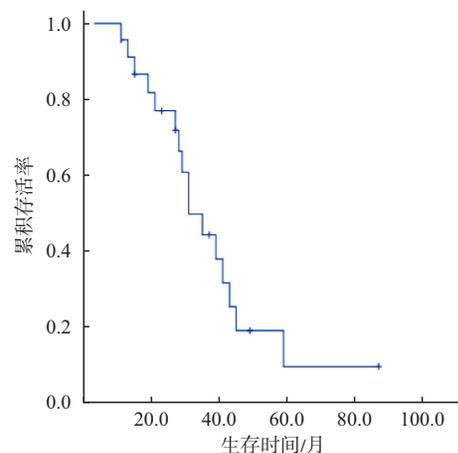


图5 胃神经内分泌癌23例的总生存曲线

3 讨论

神经内分泌肿瘤是以消化系统内分泌肿瘤最常见,其中0.6%~0.9%为胃神经内分泌癌^[2-3],约占所有胃肿瘤的0.1%~0.6%^[4],G-NEC是胃神经内分泌肿瘤中侵袭性强、预后较差的一种特殊病理分型^[5],早期容易发生淋巴结和远处转移。本研究发现,我院G-NEC占同期胃癌发病率的1.2%,G-NEC发病率呈上升趋势^[7],但由于缺乏特异性的临床表现,术前诊断率较低,目前我国乃至全球仍缺乏大样本G-NEC分析^[8]。本组23例G-NEC病人中中位年龄64岁,其中男16例,女7例,在发病年龄、性别等结构构成上与报道的结果一致^[9];有学者提出病人性别、年龄与病人预后无关^[10-12],但有国内学者^[6]提出性别是影响病人预后的独立因素,有研究显示肿瘤T分期越晚预后越差^[13]。

G-NEC的临床表现复杂且缺乏特异性,G-NEC病人常见的临床表现为和胃癌常见临床类似,其临床表现与肿瘤的位置、大小等因素有关。本组23例G-NEC病人主要表现为上腹疼痛不适者13例

(56.5%), 吞咽困难 5 例 (21.7%), 反酸、暖气 2 例 (8.6%), 贫血 1 例, 恶心、呕吐 1 例, 其他症状还包括黑便和消瘦等非特异性症状。G-NEC 术前常用的检查方法有电子胃镜、上消化道造影、CT 等检查。电子胃镜是术前诊断的重要手段, 上消化道造影检查可了解肿瘤的形态及位置, CT 检查可判断肿瘤位置、大小、淋巴结转移、浸润等情况, 对于判断肿瘤分期, 确定手术方式和综合判断预后有很大的帮助, 本组病人均行电子胃镜检查, 术前诊断均为癌, 但均未确诊为 G-NEC, 确诊最终需要术后病理形态学表现及免疫组化检查, 本研究中 Syn、CgA 和 CD56 三者联合检测阳性率 100%, 联合检测将有助于提高确诊率, 与报道^[10, 14-15]数据无明显差异。与胃腺癌相比, G-NEC 淋巴结转移率更高, G-NEC 根治术后的长期预后比胃腺癌更差^[16], 因此, 足够的淋巴结清扫数目是 G-NEC 手术根治程度的重要指标之一, 有超过半数的 G-NEC 病人伴有周围淋巴结或远处转移^[17], 本研究中有 14 例合并淋巴结转移, 有研究提示脉管神经是否受累与 G-NEC 病人生存率及预后有关^[10]。

外科根治性切除是 G-NEC 首选的治疗方法, 一般遵循胃癌的治疗原则^[18]。对 G-NEC 来说, 手术是唯一可能治愈的手段^[19]。手术方式与胃腺癌要求及标准相同, 术中要仔细探查是否存在多发病灶。本研究中按照国内外相关指南和规约要求, 所有病例均行手术治疗: 根据病人具体情况, 病灶位于胃上部及中部者 16 例行全胃切除+食管空肠 Roux-EN-Y 术; 病灶位于胃下部者 7 例行远端胃癌根治术, 2 例行联合脏器切除, 其中 R0 切除者 19 例, R1 切除者 2 例, 姑息性切除者 2 例。对于无法行根治性手术者或对于初诊已有远处转移的晚期 G-NEC 病人, 不推荐行姑息性手术切除、减瘤术或细胞减灭术^[20-21]。化疗是胃神经内分泌癌病人的重要治疗方法, 文献报道对中晚期 G-NEC 病人行化疗可使病人获益的^[15, 22], 但目前尚无统一标准的化疗治疗方案^[23], 本人认为可以根据病人术后病理分期、身体一般状况, 家庭经济情况以及对化疗的耐受程度等制定个体化治疗方案, 包括化疗、放疗、中医中药治疗、生物治疗及靶向治疗等。

综上所述, G-NEC 是胃的一种特殊类型的恶性肿瘤, 临床表现缺乏特异性, 发病率及术前诊断率较低, 术后病理学及分子学检查是 G-NEC 诊断的重要方法, G-NEC 侵袭性强、分化差、恶性程度高, 较易发生转移, 且确诊时多进展期, 故 G-NEC 总体预后较差^[24-26]。根治性切除手术切除是治疗的关键, 术

后应根据病人具体情况制定个体化治疗方案及进行多学科综合治疗。外科手术可使病人生存获益, 手术是首选治疗方案, 综合治疗在其治疗中起到重要作用^[27-28]。

(本文图 1~4 见插图 1-3)

参考文献

- [1] GASTROINTESTINAL PATHOLOGY STUDY GROUP OF KOREAN SOCIETY OF PATHOLOGISTS, CHO MY, SOHN JH, et al, Proposal for a standardized pathology report of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: prognostic significance of pathological parameters[J]. Korean J Pathol, 2013, 47(3): 227-237.
- [2] GIVES M, STROSBERQ JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours[J]. CA Cancey J Clin, 2018, 68(6): 471-487.
- [3] NIEDERLE MB, HACKL M, KASERER K, et al. 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[J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(4): 909-918.
- [4] THOMAZ ARAÚJO TM, BARRA WF, KHAYAT AS, et al. Insights into gastric neuroendocrine tumors burden [J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(2): 137-143.
- [5] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识 (2016年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10): 927-946.
- [6] 魏建明, 沈艳莹, 沈丹平, 等. 胃神经内分泌癌的临床病理特征及预后分析[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(10): 740-744.
- [7] HALLET J, LAW CH, 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.
- [8] LI TT, QIU F, QIAN ZR, et al. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(1): 118-125.
- [9] KIM BS, PARK YS, YOON JH et al. Comparison of relapse-free survival in gastric neuroendocrine carcinoma (WHO grade 3) and gastric carcinoma [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2017, 10(5): 407-415.
- [10] 程化宾, 胡浩, 陈鸿. 胃神经内分泌癌的临床诊治和预后分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2016, 31(6): 445-448.
- [11] RAMAGE JK, AHMED A, ARDILL J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) [J]. Gut, 2012, 61(1): 6-32.
- [12] KIM BS, OH ST, YOON JH, et al. Typical carcinoids and neuroendocrine carcinomas of the stomach: differing clinical courses and prognoses [J]. Am J Surg, 2010, 200(3): 328-333.
- [13] MCMULLEN T, AL-JAHDALI A, DE GARA C, et al. A population-based study of outcomes in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours [J]. Can J Surg, 2017, 60(3): 192-197.
- [14] 吴文欢, 武健. 胃神经内分泌癌 37 例诊治分析 [J]. 承德医学院学报, 2017, 34(4): 309-311.
- [15] 寇玉, 高业博, 马杰, 等. 胃神经内分泌癌 42 例预后分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(6): 570-573.

- [16] XIE JW, LU J, LIN JX, et al. Different long-term oncologic outcomes after radical surgical resection for neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the stomach [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57495-57504.
- [17] 陶曙, 桂林, 蒋鹏程. 27例胃神经内分泌肿瘤的诊疗分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(10): 815-817.
- [18] KNIGGE U, HANSEN CP, YUCEL B, BABACAN NA, KACAN T, et al. Surgery for GEP-NETs [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(6): 819-831.
- [19] YUCEL B, BABACAN NA, KACAN T, et al. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 14(11): 6687-6692.
- [20] 刘丹, 沈琳, 陆明. 胃神经内分泌肿瘤的诊断和治疗[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, (6): 549-554.
- [21] GARCIA-CARBONERO R, SORBYE H, BAUDIN E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 186-194.
- [22] TIANHANG L, GUOEN F, JIANWEI B, et al. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(7): 1263-1267.
- [23] YAMAGUCHI T, MACHIDA N, MORIZANE C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(9): 1176-1181.
- [24] GARCIA-CARBONERO R1, CAPDEVILA J, CRESPO-HERREIRO 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
- [25] 冯强, 郑朝旭, 冯晓莉, 等. 胃神经内分泌肿瘤临床病理特点及预后分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(6): 704-708.
- [26] ISHIDA M, SEKINE S, FUKAGAWA T, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: morphologic and immunohistochemical characteristics and prognosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(7): 949-959.
- [27] BASUROY R, SRIRAJASKANTHAN R, PRACHALIAS A, et al. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10): 1071-1084.
- [28] SORBYE H, STROSBURG J, BAUDIN E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma [J]. *Cancer*, 2014, 120(18): 2814-2823.

(收稿日期: 2018-09-12, 修回日期: 2019-09-29)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.040

◇ 临床医学 ◇

二氧化碳激光治疗外阴白色病变 15 例疗效观察

董玲燕, 强琰, 刘艳波, 谢静燕

作者单位: 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)妇科, 江苏 南京 210006

通信作者: 谢静燕, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为女性盆底功能障碍性疾病, E-mail: xiejingyan2001@163.com

摘要:目的 观察二氧化碳激光治疗外阴白色病变的临床疗效。方法 选取2016年5月至2017年5月南京医科大学附属南京医院门诊外阴白色病变病人34例, 单双号法分组, 15例为激光组, 采用二氧化碳激光治疗, 余19例为超声组, 采用超声聚焦治疗。从治疗前后瘙痒评分、疗效评分、术后并发症发生、治疗满意度调查等情况进行比较。结果 两组病人治疗后均取得较好疗效。治疗后瘙痒评分超声组为(1.11±0.88)分, 而激光组为(1.13±0.83)分, 两组比较, $t=0.244$, $P=0.80$ 。激光组显效4例, 好转11例, 超声组显效6例, 好转13例, 两组比较, $U_c=135.5$, $P=0.811$ 。超声组5例术后出现水泡, 激光组的满意度高于超声组。结论 二氧化碳激光治疗外阴白色病变副作用轻; 治疗剂量易掌握, 安全性高; 疗效肯定, 病人依从性好。

关键词: 外阴白色病变; 二氧化碳激光; 高强聚焦超声消融

A clinical observation of white lesions of the vulva treated by carbon dioxide laser

DONG Lingyan, QIANG Yan, LIU Yanbo, XIE Jingyan

Author Affiliation: Department of Gynaecology, Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210006, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of CO₂ laser in treating white lesions of the vulva. **Methods** 34 patients with white lesions of the vulva from May.2016 to May.2017 in Nanjing First Hospital were selected. Fifteen of them were randomly selected as the laser group and treated by CO₂ laser. The remaining 19 cases were the ultrasonic group, treated with and ultrasonic focalization. Compare with the itch score pretherapy and post-treatment, efficacy score, postoperative complications, treatment satisfaction and so on of the two groups. **Results** All patients the curative effect were good after treatment. After treatment, the score of pruritus