

109 例直肠神经内分泌肿瘤患者的临床病理特征与预后分析

范振列, 杨 召, 乔友林, 袁兴华

(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: [目的] 探讨直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后。[方法] 回顾性分析 109 例直肠神经内分泌肿瘤患者的临床病理及随访资料。观察患者肿瘤的分类情况, 并通过 Kaplan-Meier 法估计受试者的预后生存情况, 利用 Cox 等比例风险模型来探讨影响直肠神经内分泌肿瘤预后的危险因素。[结果] 109 例直肠神经内分泌肿瘤患者, 其中神经内分泌肿瘤患者 91 例 (83.48%)、神经内分泌癌患者和未知分级患者各 9 例 (8.26%)。患者的平均年龄 (50.58 ± 11.90) 岁, 男、女性别比为 1.51:1, 且多数患者 (90.83%) 居住在城镇。经过 8.12 年 (中位随访时间, 95%CI: 7.32~8.85 年) 的随访, 全组患者的 3 年、5 年和 10 年生存率分别为 91.23% (95%CI: 83.83%~95.34%)、88.20% (95%CI: 80.14%~93.12%) 和 84.20% (95%CI: 74.85%~90.29%)。Cox 等比例风险模型的结果显示, 年龄 ($HR=5.80$, 95%CI: 1.36~24.77)、淋巴结转移 ($HR=7.15$, 95%CI: 2.27~24.83) 和远处转移 ($HR=7.42$, 95%CI: 1.98~27.76) 是影响直肠神经内分泌肿瘤预后的独立危险因素。[结论] 直肠神经内分泌肿瘤多发生于城镇地区的中年男性人群, 预后较好。年龄、淋巴结转移和远处转移是直肠神经内分泌肿瘤预后的独立危险因素。

关键词: 直肠神经内分泌肿瘤; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)04-0308-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.04.A013

Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Rectal Neuroendocrine Tumors

FAN Zhen-lie, YANG Zhao, QIAO You-lin, et al.

(National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To analyze the clinicopathological characteristics and prognosis of rectal neuroendocrine tumor (RNET). [Methods] The clinical and pathological characteristics and prognosis of 109 patients with RNET were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier method was used to calculate the overall 3-, 5- and 10- year survival rate and Cox proportional hazard model was applied to analyze the prognostic factors. [Results] A total of 109 patients were included in the final analysis, including 91 cases (83.48%) of neuroendocrine tumor (NET), 9 cases (8.26%) of neuroendocrine carcinoma (NEC) and 9 cases (8.26%) of unknown classification. The average age at diagnosis was (50.58 ± 11.90) years, male/female ratio was 1.51 and most cases were residents living in the urban area. The median follow-up duration was 8.12 (95%CI: 7.32~8.85) years; the 3-, 5- and 10-year overall survival rates were 91.23% (95%CI: 83.83%~95.34%), 88.20% (95%CI: 80.14%~93.12%) and 84.20% (95%CI: 74.85%~90.29%), respectively. Cox proportional hazard model showed that age ($HR=5.80$, 95%CI: 1.36~24.77), lymph node metastasis ($HR=7.15$, 95%CI: 2.27~24.83) and distant metastasis ($HR=7.42$, 95%CI: 1.98~27.76) were independent prognostic risk factors of RNET. [Conclusion] RNET usually occur in older (≥ 60 years old), male and urban residents with a good prognosis. Age, lymph node metastasis and distant metastasis are independent prognostic risk factors of RNET.

Key words: rectal neuroendocrine tumor; clinical pathological characteristics; prognosis

直肠神经内分泌肿瘤(rectal neuroendocrine tu-

mor, RNET)是一种临床上较为罕见的肿瘤,起源于直肠黏膜上皮细胞,其通过过量分泌激素引起不同的临床症状,具有多样性特点^[1]。近年来,来自美国和欧洲的大型肿瘤监测数据显示,直肠神经内分泌

收稿日期: 2016-09-19; 修回日期: 2016-11-16

基金项目: 辉瑞公司胃肠胰神经内分泌肿瘤临床流行病学研究专项基金 (WS1910269)

通讯作者: 袁兴华, E-mail: Haroldyuan@sohu.com

肿瘤的发病率为 0.86/10 万,其约占神经内分泌肿瘤的 17.7%^[2],占胃肠神经内分泌肿瘤的 14%~29%^[2,3],其中亚裔和非洲裔人群直肠神经内分泌肿瘤的发病率最高,约为白种人的 3~4 倍^[4,5],且发病率和患病率均呈现出快速上升的趋势。普遍认为这可能与影像学 and 病理诊断学水平的提高以及结肠镜筛查在全球范围内的推广密切相关^[4]。然而,目前国内针对直肠神经内分泌肿瘤尚缺少大型流行病学调查数据,鲜有研究针对直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征和预后及预后危险因素进行系统分析和报道。本研究通过回顾性分析 2001~2010 年在中国医学科学院肿瘤医院就诊的 109 例直肠神经内分泌肿瘤患者资料,探讨其临床病理特征和预后,以期对直肠神经内分泌肿瘤的规范化诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为回顾性队列研究。回顾性收集 2001~2010 年 10 年间在中国医学科学院肿瘤医院初次诊断为直肠神经内分泌肿瘤患者的资料。病例的纳入标准为:①初次诊断时间在 2001 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日之间;②病理诊断结果为直肠神经内分泌肿瘤;③病例具备完整的病历信息和病理信息。此外,由于本项研究对患者不存在潜在危险,因此经过中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会批准免除知情同意过程。

1.2 临床资料的收集与随访

自行设计的病例信息报告表用以收集所有纳入病例的一般人口学信息、肿瘤临床症状、肿瘤病理信息以及家族史等信息。所有受试者病例信息由经过培训的临床医师对病历进行摘录。所有数据均由 EpiData 数据录入软件,并由双人录入、核对,以确保所收集数据的准确性。此外,所有患者均采用电话随访,随访截至日期为 2016 年 9 月 3 日,随访内容包括患者的复发转移和死亡情况。所有未联系到本人或其亲属的患者,则通过当地肿瘤登记部门进行逐一核实,否则视为失访。

1.3 诊断标准

由于直到 2010 年,世界卫生组织(WHO)才发布胃肠胰神经内分泌肿瘤分类标准共识^[6,7]:①神经内

分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET),包括 NET1 级(类癌)和 NET2 级;②神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC),包括大细胞 NEC 和小细胞 NEC;③混合型神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinoma, MANEC)。因此,本研究根据所收集病例的病理诊断结果进行再分类,其中早期病例诊断为“类癌”的患者被视为神经内分泌瘤(NET),病理诊断为“小细胞神经内分泌癌”和“大细胞神经内分泌癌”的患者被视为神经内分泌癌(NEC),其余患者被视为未知详细分类者。此外,针对具有病理切片的患者,我们根据 WHO2010 年的分级标准按照肿瘤增殖活性,将其分为 1 级(G1)、2 级(G2)、3 级(G3)。具体方法:采用核分裂象和(或)Ki-67 阳性指数两项指标评估肿瘤细胞的增殖活性,根据肿瘤细胞的增殖活性将其分为 1 级(G1)、2 级(G2)、3 级(G3)。G1:核分裂象<2 和(或)Ki-67 阳性指数<3%;G2:核分裂象 2~20 和(或)Ki-67 阳性指数 3%~20%;G3:核分裂象>20 和(或)Ki-67 阳性指数>20%。

1.4 统计学分析

所有分析利用 SPSS16.0 统计分析软件包进行。针对定量资料,按照其分布选择使用均值±标准差或中位数(四分位数间距)进行表示,组间资料比较使用 *t* 检验、方差分析、Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H* 检验。定性资料间的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。Kaplan-Meier 法用来估计不同组间患者的 3、5 和 10 年生存率,Log-rank 检验用以比较不同组间患者生存率间差异是否具有统计学意义。风险比(hazard ratios, HRs)和 95%可信区间则通过 Cox 等比例风险模型进行估计。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学信息

109 例直肠神经内分泌肿瘤患者纳入本项研究,平均患病年龄为(50.58±11.90)岁,59.63%(65 例)患者为男性,56.88%(62 例)患者从事脑力劳动者,11.01%(12 例)患者具有吸烟史,10.9%(11 例)患者具有饮酒史,8.26%(9 例)患者具有阳性家族史,90.83%(99 例)患者长期居住在城镇地区。与神经内分泌癌患者(8.26%, 9 例)相比,神经内分泌瘤(83.49%, 91

例)患者的患病年龄较低($P=0.001$),且具有饮酒史患者的比例更高($P=0.023$)(Table 1)。

2.2 临床病理信息

109 例患者中,75.23%(82 例) 的患者具有明显的临床症状,其中最常见临床症状为腹泻(6.42%),其次为消化不良(1.83%)、肠预激综合征(0.92%)和发作性皮肤潮红(0.92%)。其中,50.46%(55 例)患者的瘤体直径超过 8cm,病理诊断为 I 期直肠神经内分泌肿瘤患者占 55.96%(61 例)、II 期占 8.26%(9 例)、III 期占 10.09%(11 例)、IV 期占 8.26%(9 例);20.18%(22 例) 的患者出现肿瘤的局部浸润,18.35%(20 例) 患者出现淋巴结转移,11.01%(12 例)

的患者发生远处转移,3 例患者出现神经侵犯,发生瘤体坏死和囊性病变的患者均 1 例。此外,与神经内分泌癌患者相比,神经内分泌肿瘤患者的 TNM 分期趋于更低($P=0.011$),肿瘤局部浸润($P<0.001$)、淋巴结转移($P<0.001$)、远处转移($P<0.001$)和神经侵犯($P=0.018$)患者的发生比例更低(Table 2、3)。

2.3 辅助生化检测结果

所有受试者中,突触素(syno)和嗜铬粒蛋白(CgA)检测结果的阳性率分别为 61.47%和 33.03%,且两种物质在神经内分泌癌患者中的阳性率均显著性高于神经内分泌肿瘤患者。此外,在直肠神经内分泌肿瘤患者中,CD56、NSE、S100 和 CK 的检测比例较低,

分别为 32.11%、28.44%、18.35%和 48.62%(Table 4)。

2.4 预后生存情况与预后危险因素分析

经过 8.12 年(中位随访时间,95%CI:7.32~8.85 年)的随访,共发生死亡事件 17 例,复发转移事件 1 例。Kaplan-Meier 乘积极限法估计直肠神经内分泌肿瘤的 3 年、5 年和 10 年生存率分别为 91.23%(95%CI:83.83%~95.34%)、88.20%(95%CI:80.14%~93.12%)和 84.20%(95%CI:74.85%~90.29%)(Figure 1)。其中,60 岁以下患者生存率显著高于 60 岁以上患者 ($P<0.001$)、具有淋巴结转移($P<0.001$)和远处转移($P<0.001$)的患者其生存率远低于未转移者、直肠神经内分泌癌(NEC)患者的生存率远低于神经内分泌肿瘤(NET)患者($P<0.001$)(Table 5)。Cox 等比例风险模型的结果显示,60 岁以上神经内分泌肿瘤患者死亡风险较 60 岁以下增加 4.80 倍 ($HR=$

Table 1 General demographic characteristics in patients according to different WHO rectal neuroendocrine tumors classification[n(%)]

Factors	NET (n=91)	NEC (n=9)	Unknown (n=9)	Total (n=109)	Fisher exact probability test P-value
Age(years)					
Mean±SD	49.36±11.33	60.33±11.36	53.11±14.60	50.58±11.9	
Median(IQR)	48.00(6.00)	62.00(6.00)	52.00(10.00)	49.00(18.00)	
<60	73(80.22)	2(22.22)	6(66.67)	81(74.31)	0.001
≥60	18(19.78)	7(77.78)	3(33.33)	28(25.69)	
Gender					
Male	55(60.44)	6(66.67)	4(44.44)	65(59.63)	0.729
Female	36(39.56)	3(33.33)	5(55.56)	43(39.44)	
Occupation					
Mental work	50(54.95)	7(77.78)	5(55.56)	62(56.88)	
Manual work	21(23.08)	1(11.11)	2(22.22)	24(22.02)	0.876
Unknown	20(21.98)	1(11.11)	2(22.22)	23(21.10)	
BMI(kg/m ²)					
Mean±SD	24.62±2.91	24.42±2.39	24.43±2.71	24.58±2.83	
Median(IQR)	24.62(3.61)	24.56(3.10)	25.06(2.51)	24.62(3.58)	
Abnormal	36(39.56)	4(44.44)	5(55.56)	45(41.28)	0.721
Normal	40(43.96)	5(55.56)	3(33.33)	48(44.04)	
Unknown	15(16.48)	0	1(11.11)	16(14.68)	
Smoking					
No	82(90.11)	7(77.78)	8(88.89)	97(88.99)	0.461
Yes	9(9.89)	2(22.22)	1(11.11)	12(11.01)	
Alcohol					
No	85(93.41)	6(66.67)	7(77.78)	98(89.91)	0.023
Yes	6(6.59)	3(33.33)	2(22.22)	11(10.09)	
Family history					
No	69(75.82)	9(100.00)	7(77.78)	85(77.98)	
Yes	9(9.89)	0	0	9(8.26)	0.588
Unknown	13(14.29)	0	2(22.22)	15(13.76)	
Region					
Urban	82(90.11)	9(100.00)	8(88.89)	99(90.83)	0.999
Rural	9(9.89)	0	1(11.11)	10(9.17)	

Note:IQR:inter quartile range.

Table 2 Clinical symptoms in patients according to different WHO rectal neuroendocrine tumors classification[n(%)]

Factors	NET (n=91)	NEC (n=9)	Unknown (n=9)	Total (n=109)	Fisher exact probability test P-value
Clinical symptoms					
No	65(71.43)	9(100.00)	8(88.89)	82(75.23)	0.138
Yes	26(28.57)	0	1(11.11)	27(24.77)	
IBD					
No	1(1.10)	0	0	1(0.92)	0.999
Yes	90(98.90)	9(100.00)	9(100.00)	108(99.08)	
Dyspepsia					
No	2(2.20)	0	0	2(1.83)	0.999
Yes	89(97.80)	9(100.00)	9(100.00)	107(98.17)	
Paroxysmal flushed skin					
No	1(1.10)	0	0	1(0.92)	0.999
Yes	89(97.80)	9(100.00)	9(100.00)	107(98.16)	
Unknown	1(1.10)	0	0	1(0.92)	
Diarrhea					
No	7(7.69)	0	0	7(6.42)	0.999
Yes	84(92.31)	9(100.00)	9(100.00)	102(93.58)	

Table 3 Pathologic characteristics in patients according to different WHO rectal neuroendocrine tumors classification[n(%)]

Factors	NET (n=91)	NEC (n=9)	Unknown (n=9)	Total (n=109)	Fisher exact probability test P-value
Tumor size(cm)					
<8	45(49.45)	4(44.44)	5(55.56)	54(49.54)	0.894
≥8	46(50.55)	5(55.56)	4(44.44)	55(50.46)	
TNM stage					
Stage I	58(63.74)	0	3(33.33)	61(55.96)	<0.011
Stage IV	1(1.10)	5(55.56)	3(33.33)	9(8.26)	
Unknown	16(17.58)	0	3(33.33)	19(17.43)	
Stage II A	7(7.69)	0	0	7(6.42)	
Stage II B	1(1.10)	1(11.11)	0	2(1.83)	
Stage III A	3(3.30)	1(11.11)	0	4(3.67)	
Stage III B	5(5.49)	2(22.22)	0	7(6.42)	
Tumor infiltration					
No	69(75.82)	1(11.11)	6(66.67)	76(69.72)	<0.001
Yes	13(14.29)	7(77.78)	2(22.22)	22(20.18)	
Unknown	9(9.89)	1(11.11)	1(11.11)	11(10.09)	
Lymph node invasion					
No	75(82.42)	2(22.22)	6(66.67)	83(76.15)	<0.001
Yes	10(10.99)	7(77.78)	3(33.33)	20(18.35)	
Unknown	6(6.59)	0	0	6(5.50)	
Distant metastasis					
No	87(95.60)	2(22.22)	5(55.56)	94(86.24)	<0.001
Yes	3(3.30)	5(55.56)	4(44.44)	12(11.01)	
Unknown	1(1.10)	2(22.22)	0	3(2.75)	
Nerve invasion					
Yes	1(1.10)	1(11.11)	1(11.11)	3(2.75)	0.018
No	88(96.70)	7(77.78)	7(77.78)	102(93.58)	
Unknown	2(2.20)	1(11.11)	1(11.11)	4(3.67)	
Necrosis					
Yes	1(1.10)	0	0	1(0.92)	0.056
No	88(96.70)	8(88.89)	7(77.78)	103(94.50)	
Unknown	2(2.20)	1(11.11)	2(22.22)	5(4.58)	
Fibrocystic change					
Yes	1(1.10)	0	0	1(0.92)	0.383
No	86(94.51)	8(88.89)	8(88.89)	102(93.58)	
Unknown	4(4.40)	1(11.11)	1(11.11)	6(5.50)	

5.80, 95% CI: 1.36 ~ 24.77)、淋巴结转移和远处转移患者较未转移患者死于直肠神经内分泌中的风险分别增加 6.15 倍 (HR=7.15, 95%CI: 2.27~24.83) 和 6.42 倍 (HR=7.42, 95%CI: 1.98~27.76), 提示年龄、淋巴结转移和远处转移为直肠神经内分泌肿瘤患者预后的独立危险因素 (Table 6)。

3 讨论

直肠神经内分泌肿瘤一直以来被视为生物学行为惰性的肿瘤, 其发病率数约占全部直肠肿瘤的 1.8%, 高发年龄在 60~70 岁之间, 男、女比例约为 1:1^[8]。本项研究通过回顾性分析 109 例直肠神经内分泌肿瘤患者的资料, 发现直肠神经内分泌肿瘤的高发年龄在 50 岁左右, 男、女性别比约为 1.51, 且多数患者 (99.83%) 常年居住在城镇地区。其与既往研究相比, 呈现出发病年龄低, 男性居多, 且以城镇居民为主的特点。分析其主要原因可能为: ①当前临床研究工作者对神经内分泌肿瘤的认识程度更加深刻, 随着医学影像学 and 诊断学水平的不断提高, 直肠神经内分泌肿瘤的阳性诊断率较高; ②当前结直肠镜筛查在全球范围内的广泛推广, 越来越多直肠神经内分泌肿瘤在早期被发

Table 4 Adjuvant biochemical test in patients according to different WHO rectal neuroendocrine tumors classifications[n(%)]

Factors	NET (n=91)	NEC (n=9)	Unknown (n=9)	Total (n=109)	Fisher exact probability test P-value
Syno					
Negative	34(37.36)	0	4(44.44)	38(34.86)	0.091
Positive	54(59.34)	8(88.89)	5(55.56)	67(61.47)	
Unknown	3(3.30)	1(11.11)	0	4(3.67)	
CgA					
Negative	36(39.56)	0	5(55.56)	41(37.61)	0.042
Positive	27(29.67)	6(66.67)	3(33.33)	36(33.03)	
Unknown	28(30.77)	3(33.33)	1(11.11)	32(29.36)	
CD56					
Negative	7(7.69)	0	0	7(6.42)	0.193
Positive	24(26.37)	4(44.44)	0	28(25.69)	
Unknown	60(65.93)	5(55.56)	9(100.00)	74(67.89)	
NSE					
Negative	0	1(11.11)	0	1(0.92)	0.063
Positive	23(25.27)	4(44.44)	3(33.33)	30(27.52)	
Unknown	68(74.73)	4(44.44)	6(66.67)	78(71.56)	
S100					
Negative	5(5.49)	1(11.11)	0	6(5.50)	0.158
Positive	11(12.09)	3(33.33)	0	14(12.84)	
Unknown	75(82.42)	5(55.56)	9(100.00)	89(81.65)	
CK					
Negative	5(5.49)	0	0	5(4.59)	0.171
Positive	39(41.86)	7(77.78)	2(22.22)	48(44.04)	
Unknown	47(51.65)	2(22.22)	7(77.78)	56(51.38)	

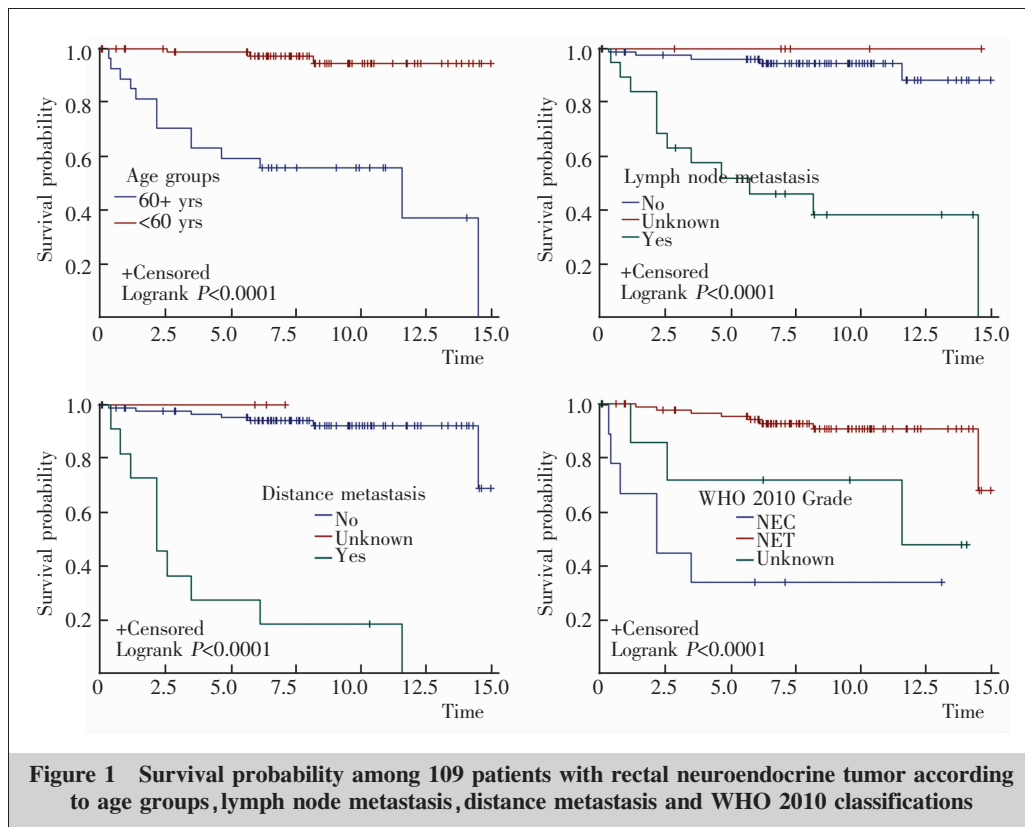
现, 部分研究报道结直肠内镜筛查中直肠神经内分泌肿瘤的阳性率约为 0.05%~0.07%^[9]。

多数研究显示^[4,7,8,10], 直肠神经内分泌肿瘤多为良性, 临床症状与直肠癌相似, 多出现大便习惯改变、便血等。然而, 本研究结果显示, 75.23%的直肠神经内分泌肿瘤患者出现临床症状, 其中以腹泻居多。这与既往研究中常见临床表现差别较大, 究其原因可能为所收集病例多为良性神经内分泌肿瘤 NET(83.49%), 缺乏典型的临床表现。

也有部分研究结果显示, <2cm 的直肠神经内分泌瘤患者极少出现转移, 但其整个瘤体转移的发生率在 1.7%~15%之间, 其中局部转移率远远低于远处转移^[6,11], 多数患者可以通

Table 5 Survival probability among 109 patients with rectal neuroendocrine tumor

Covariates	3-year survival (95%CI)	5-year survival (95%CI)	10-year survival (95%CI)	P-value
All cases	91.23 (83.83~95.34)	88.20 (80.14~93.12)	84.20 (74.85~90.29)	<0.001
Age(years)				
<60	98.65 (90.79~99.81)	97.20 (89.25~99.29)	94.64 (83.46~98.34)	
≥60	70.37 (49.40~83.94)	59.26 (38.63~74.99)	55.56 (35.22~71.81)	<0.001
Lymph node metastasis				
No	97.45 (90.19~99.36)	96.13 (88.49~98.74)	94.66 (86.35~97.97)	<0.001
Yes	63.16 (37.90~80.44)	51.68 (27.53~71.33)	38.28 (16.20~60.25)	
Unknown	—	—	—	
Distance metastasis				<0.001
No	97.76 (91.35~99.44)	95.41 (88.22~98.25)	92.09 (82.74~96.48)	
Yes	36.36 (11.18~62.68)	27.27 (6.52~53.89)	18.18 (2.85~44.17)	
Unknown	—	—	—	<0.001
WHO2010 classifications				
NET	97.67 (91.02~99.41)	95.26 (87.87~98.20)	90.48 (80.56~95.47)	<0.001
NEC	44.44 (13.59~71.93)	33.33 (7.83~62.26)	33.33 (7.83~62.26)	
Unknown	71.43 (25.82~91.98)	71.43 (25.82~91.98)	71.43 (25.82~91.98)	



活性对神经内分泌肿瘤进行分级,但是由于本研究收集病例较早多数病例缺少病理切片,尚无法进行核分裂象数和/或 Ki-67 等免疫组化检测结果。尽管,当前普遍的观点认为直肠神经内分泌肿瘤存在发病率低、生长缓慢、转移率低等特点,随着研究的深入,越来越多的学者认为直肠神经内分泌肿瘤都具有恶性潜能,应该进行长期随访^[6,7],以期为直肠神经内分泌肿瘤的规范化诊断和治疗提供参考依据。

过局部切除治愈,且预后良好。在本研究中 50.46% 患者的瘤体直径超过 8cm,其中局部转移和远处转移的发生率分别为 20.18%和 11.01%,略高于既往研究结果,其主要原因可能为临床医师在早期缺少相应的临床经验而导致直肠神经内分泌中患者早期较为困难,继而使多数患者诊断时多为晚期(TNM 分期 II 期以上患者约占 26.61%)。

大型肿瘤登记监测结果显示,神经内分泌肿瘤的 5 年生存率在 90%左右,其中直肠神经内分泌中瘤的 5 年生存率在 74%~88%之间^[5]。然而,本研究中直肠神经内分泌肿瘤患者的 5 年生存率 88.20% (95%CI:80.14%~93.12%)则略高于既往研究。部分研究结果还显示^[11,12],淋巴结转移和远处转移是影响直肠神经内分泌肿瘤预后的独立危险因素,这与本研究结果一致。

此外,生化指标如嗜铬粒蛋白 A(Chromogranin A, CgA)和突触囊(Synaptophysin, Syno)作为神经内分泌肿瘤常见的辅助诊断生化指标,在本研究人群中诊断阳性率分别为 61.47%和 33.03%,与现有报道 60%~80%的阳性率相一致^[7]。值得注意的是,根据 2010 年世界卫生组织 WHO 推荐按照组织学和增殖

参考文献:

- [1] Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61 (2): 113-132.
- [2] Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Endocrinol Metab Clin Nor Am, 2011, 40(1): 1-18, vii.
- [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]. Endocrine-related Cancer, 2010, 17(4): 909-918.
- [4] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18): 3063-3072.
- [5] Zhou X, Xie HT, Xie LD, et al. Advances in diagnosis and treatment of rectal neuroendocrine tumors [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2013, 20(13): 6049-6051. [周鑫, 谢海艇, 谢凌铎, 等. 直肠神经内分泌肿瘤的诊疗进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 20(13): 6049-6051.]

Table 6 Prognosis analysis among patients with rectal neuroendocrine tumor

Factors	N	Unadjusted		Adjusted*	
		HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Age(years)					
<60	81	1		1	
≥60	28	17.08(4.90~59.57)	<0.001	5.80(1.36~24.77)	0.018
Tumor size(cm)					
<8	54	1		1	
≥8	55	1.40(0.53~3.69)	0.494	0.87(0.19~4.04)	0.857
Local tumor invasion					
No	76	1		1	
Yes	22	9.13(2.98~27.92)	<0.001	1.73(0.11~26.85)	0.694
Unknown	11	3.47(0.81~14.87)	0.094	2.15(0.07~66.99)	0.663
Lymph node metastasis					
No	83	1		1	
Yes	20	12.78(4.46~36.62)	<0.001	7.15(2.27~24.83)	<0.001
Unknown	6	–	0.994	–	0.996
Distance metastasis					
No	94	1		1	
Yes	12	25.42(9.06~71.37)	<0.001	7.42(1.98~27.76)	0.003
Unknown	3	–	0.995	–	0.997
Syno					
Negative	38	1		1	
Positive	67	1.75(0.55~5.53)	0.341	0.12(0.01~3.17)	0.207
Unknown	4	3.50(0.61~19.95)	0.159	0.03(0.01~2.26)	0.111
CgA					
Negative	41	1		1	
Positive	36	2.61(0.86~7.86)	0.089	3.91(0.27~55.68)	0.314
Unknown	32	0.91(0.21~3.90)	0.902	0.76(0.03~17.12)	0.861
WHO2010 pathology grade					
NET	91	1		1.49(0.21~10.65)	0.690
NEC	9	15.575(5.15~47.06)	<0.001	0.94(0.14~6.38)	0.951
Unknown	9	5.48(1.41~21.39)	0.014	1.49(0.21~10.65)	0.690

Note: *:adjusted factors;age groups,tumor size,local invasion,lymph node metastasis,distance metastasis,Syno,CgA and WHO 2010 Classifications.

- [6] CSCO Neuroendocrine Tumor Experts Workgroup. Experts consensus on neuroendocrine tumors among Chinese population[J]. Chinese Clinical Oncology, 2013, 18(9): 815–832. [CSCO 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 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9): 815–832.]
- [7] Chinese Neuroendocrine Tumor Pathologist Workgroup. Experts consensus on pathological diagnosis of neuroendocrine tumor among Chinese population[J]. Chinese Journal of Pathology, 2011, 40(4): 257–262. [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.]
- [8] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors [J]. Cancer, 2003, 97(4): 934–959.
- [9] Moon CM, Huh KC, Jung SA, et al. Long-term clinical outcomes of rectal neuroendocrine tumors according to the pathologic status after initial endoscopic resection; a KASID multicenter study [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(9): 1276–1285.
- [10] Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, et al. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors[J]. Int J Cancer, 2016, 139(12): 2679–2686.
- [11] Pyo JH, Hong SN, Min BH, et al. Evaluation of the risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors; a big data analytic study from a health screening center [J]. J Gastroenterol, 2016. [Epub ahead of print]
- [12] Li P, Wu F, Zhao H, et al. Analysis of the factors affecting lymph node metastasis and the prognosis of rectal neuroendocrine tumors [J]. Int J Clin Experim Pathol, 2015, 8(10): 13331–13338.