

直肠神经内分泌肿瘤的淋巴结转移情况及其预后影响因素分析

An Analysis of the Influencing Factors of Lymph Node Metastasis and Prognosis in Patients with Colorectal Neuroendocrine Tumor // CHEN Liang, WANG Pei, CHE Hang, et al.

陈亮, 王佩, 车航, 何青青

(湖北医药学院附属人民医院, 湖北 十堰 442000)

摘要: [目的] 探讨直肠神经内分泌肿瘤的淋巴结转移情况及其预后影响因素。[方法] 60例直肠 NET 患者进行手术治疗, 其中行肠镜下电灼术 3 例, 行经肛根治术 15 例, 行经肛局部切除术 41 例, 另 1 例肝转移患者行姑息性直肠病灶切除术。分析患者淋巴结转移情况及其预后的影响因素。[结果] 直肠 NET 的淋巴结转移受肿瘤 G 分级、T 分期以及肿瘤大小影响 ($P < 0.01$)。多因素分析显示 T 分期为影响淋巴结转移的独立因素 ($OR = 45.997, 95\%CI: 4.032 \sim 526.128, P = 0.001$)。肿瘤 G 分级、T 分期、N 分期、M 分期以及肿瘤大小均与直肠 NET 患者的预后相关 ($P < 0.05$), M 分期是直肠 NET 患者预后的独立影响因素 ($OR = 2.895, 95\%CI: 1.482 \sim 3.528, P < 0.001$)。[结论] NET 的淋巴结转移情况与 T 分期密切相关, 预后受肿瘤的 M 分期影响。

关键词: 神经内分泌肿瘤; 直肠肿瘤; 淋巴结转移; 预后

中图分类号: R735.3+7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)02-0160-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.02.B016

神经内分泌肿瘤 (NET) 多发生于胃、肠、胰腺, 是一组具有异质性并且十分罕见的肿瘤, 其发病率较低, 占全部恶性肿瘤的比例小于 1%^[1]。神经内分泌细胞中含有摄取胺前体, 因而为神经内分泌肿瘤的起源。在不同的组织或者器官中, NET 的生物学行为以及预后有着显著差异^[2]。NET 常见的类型之一为胃肠道 NET, 近年来发病率逐渐上升, 研究表明, NET 患者 5 年生存率约为 70%, 合并转移者则会大幅下降至约 40%^[3]。本文通过对 NET 患者的资料进行回顾性研究, 探讨直肠 NET 的淋巴结转移情况及其预后的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院肿瘤外科于 2014 年 3 月至 2016 年 1 月期间收治的 60 例直肠 NET 患者, 其中男女性各 30 例, 年龄为 25~71 (49.7±23.6) 岁。所有患者入院时行胸部及全腹 CT 检查, 发现 1 例肝转移, 其余患

者均确诊为直肠 NET。直肠 NET 患者的首发症状: 2 例为类癌综合征, 2 例为便血, 4 例为消化不良, 8 例为单纯腹泻, 3 例为消化不良伴腹泻; 其余在肠镜检查时均未发现明显症状。

1.2 病理诊断及治疗

所有患者均接受手术治疗, 其中行肠镜下电灼术 3 例, 行经肛根治术 15 例, 行经肛局部切除术 41 例; 肝转移 1 例患者因无法切除肝脏中的病灶而行姑息性直肠病灶切除术。

全部直肠 NET 患者资料的采集与分析均由 2 名肿瘤科主任医师进行, 病理标本重新进行免疫组织化学染色和苏木精-伊红病理染色后再由医师分析得出结果。按照 TNM 分期标准^[4] (NET 的 NCCN 指南) 进行直肠 NET 分期: I 期 45 例, II 期 7 例, III 期 5 例, IV 期 3 例; 按照 ENETS 对直肠 NET 的分级标准^[5], 进行直肠 NET 分级: G₁ 33 例, G₂ 27 例。50 例患者行 Syn 检测, 其中 47 例阳性; 37 例患者行 NSE 检测, 其中 31 例阳性。

1.3 随访方法

行经肛局部切除术的患者都必须行盆腔 CT 检查, 时间为术前和术后的每 3~6 个月, 即确诊之日至 2016 年 3 月 11 日, 并将术前与术后所得的检查

通讯作者: 王佩, 主治医师, 硕士; 湖北医药学院附属人民医院普通外科, 湖北省十堰市朝阳中路 39 号 (442000); E-mail: wangpei252@sina.com

收稿日期: 2017-01-09; **修回日期:** 2017-05-22

结果进行对比与分析,进而将腹盆腔局部淋巴结转移者排除。所有接受治疗的患者从确诊之日开始进行随访,随访方式以门诊及电话随访为主。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用 Logistic 多因素回归分析影响淋巴结转移的因素,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,并行 Log-rank 检验比较组间生存率差异,采用 Cox 回归分析影响患者预后因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 直肠 NET 淋巴结转移影响因素

8 例患者发生淋巴结转移,淋巴结转移率为 13.3%。直肠 NET 的淋巴结转移与肿瘤的 G 分级、T 分期以及肿瘤大小有关(P 均 <0.01),即肿瘤的 G 分级和 T 分期越高,肿瘤越大,其淋巴结转移率越高,见 Table 1。多因素分析显示,T 分期为淋巴结转移的独立因素($OR=45.997, 95\%CI:40.321\sim52.613, P=0.001$)。

Table 1 Univariate analysis of factors of NET lymph node metastasis

Pathological factors	n	Lymphatic metastasis (%)	χ^2	P
Gender				
Male	30	7(23.3)	5.192	0.065
Female	30	1(3.3)		
Age(years)				
<60	41	7(17.1)	1.567	0.693
≥ 60	19	1(5.3)		
Tumor size(cm)				
≤ 2	52	3(5.8)	26.063	<0.001
>2	8	6(75.0)		
T stage				
T ₁ ~T ₂	49	3(6.1)	16.521	<0.001
T ₃ ~T ₄	11	6(54.5)		
G grading				
G ₁	32	0(0)	12.101	0.001
G ₂	28	9(32.1)		
Syn				
Positive	47	7(14.9)	0.713	0.962
Negative	3	1(33.3)		
NSE				
Positive	31	8(25.8)	1.976	0.318
Negative	6	0(0)		

2.2 直肠 NET 患者预后因素分析

有 53 例患者进行了随访,时间为 1.5~9.2 年,随访率为 88.3%,另有 7 例患者失访,故未纳入生存分析。患者的总生存时间为 106.9 ± 3.2 个月,1 年生存率为 97.2%,3 年生存率为 95.4%,5 年生存率为 90.2%,见 Figure 1。

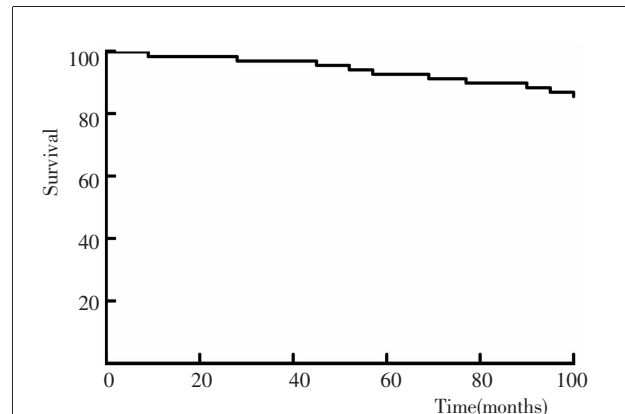


Figure 1 Survival curve of the rectum NET patients

随访期间有 5 例患者死亡,3 例死于肿瘤复发转移,另 2 例分别死于胃癌及脑出血。肝转移患者生存期仅为 9.3 个月。肿瘤 G 分级、T 分期、N 分期、M 分期以及肿瘤大小均影响直肠 NET 患者的预后($P<0.05$),见 Table 2。多因素分析显示,影响直肠 NET 患者预后的独立影响因素为 M 分期($OR=2.895, 95\%CI:1.482\sim3.528, P<0.001$)。

3 讨论

消化系统的任何部位都可能发生胃肠道神经内分泌肿瘤,国外学者 Yao 等^[6]经过研究得出,在美国,胃、胰腺、空回肠和直肠是胃肠道神经内分泌肿瘤中最为常见的发病部位^[7]。另外,欧洲有一项研究数据表明,胃肠道神经内分泌肿瘤好发于回肠部位^[8]。但是在胃肠道神经内分泌肿瘤中,无论是何种人群,直肠 NET 所占的比例都较大。

有研究纳入的病例中,33 例患者为 G₁,27 例患者为 G₂,无 G₃ 级。Kim 等^[8]研究发现在分级中,G₃ 级在胃肠道 NET 中仅占 0.5%。叶必星等^[9]国内学者对 140 例胃肠胰腺患者进行调查研究之后发现,低分化 NET 在直肠占 6.3%,在胃中占 29.4%,在食管占 63.2%,提示比起其他胃肠 NET 来说,直肠 NET 的

Table 2 Univariate analysis results of prognostic factors in colorectal NET patients

Pathological factors	n	The 3- year survival (%)	χ^2	P
Gender				
Male	30	95.1	0.061	0.805
Female	30	96.9		
Age (years)				
<60	41	96.5	0.018	0.893
≥60	19	93.2		
Tumor size (cm)				
≤2	52	100	24.053	<0.001
>2	8	66.7		
T stage				
T ₁ ~T ₂	49	98.5	21.085	<0.001
T ₃ ~T ₄	11	75.0		
N stage				
N ₀	48	98.4	16.245	<0.001
N ₁	12	78.2		
M stage				
M ₀	56	98.6	14.389	<0.001
M ₁	4	0		
G grading				
G ₁	32	100	4.653	0.031
G ₂	28	90.8		
Syn				
Positive	47	93.5	0.903	0.342
Negative	3	100		
NSE				
Positive	31	94.3	0.157	0.692
Negative	6	83.3		

分化程度高。

张明辉等^[10]学者的研究结果表明,胃肠道 NET 的淋巴结转移与肿瘤的组织学分型以及病理分级有密切的关系。本文的研究结果表明,进行治疗的患者中发生淋巴结转移的有 8 例,其淋巴结转移率为 13.3%。分析显示,直肠 NET 的淋巴结转移受肿瘤的 G 分级、T 分期以及肿瘤大小影响 ($P<0.01$),即肿瘤的 G 分级和 T 分期越高,肿瘤越大,其淋巴结转移率越大。多因素分析,提示影响淋巴结转移的独立因素为肿瘤的 T 分期 ($OR=45.997, 95\%CI: 4.032\sim 526.128, P=0.001$)。提示肿瘤的浸润深度直接影响直肠 NET 的淋巴结转移情况。

本研究表明直肠 NET 生存率较高,预后情况较好。直肠 NET 相比于其他胃肠 NET 预后情况好。廖波等^[11]报道胃肠 NET 患者 5 年生存率为 50.6%。本研究中直肠 NET 患者 5 年生存率较 Modlin 等^[12]所报道

的高,约为 90.2%,与 Yoon 等^[13]对直肠 NET 患者 (203 例) 的研究结果 5 年生存率为 94.0% 相接近。肿瘤的 G 分级、T 分期、N 分期、M 分期以及肿瘤大小均影响直肠 NET 患者的预后情况 ($P<0.05$),且 M 分期是其独立预后影响因素 ($HR=2.895, 95\%CI: 1.482\sim 3.528, P<0.001$)。本研究中,肝转移患者生存期仅为 9.3 个月,提示直肠 NET 患者的预后与是否合并远隔脏器转移有一定关系。

综上所述,相比于其他胃肠道 NET,直肠 NET 的分化程度高,预后较好。NET 的淋巴结转移情况与 T 分期(肿瘤的浸润深度)有着密切的联系。患者的预后情况受到肿瘤的 M 分期和 TNM 分期影响。在临床治疗 NET 中,建议采取局部治疗术治疗 I 期患者,采取根治术治疗 II 期及以上的患者。

参考文献:

- [1] Zhang YC, Chen BC, He D, et al. Impact of visceral obesity on the quality of laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer [J]. Journal of Abdominal Surgery, 2014, 27(4): 245-250. [张元川, 陈丙辰, 何度, 等. 内脏型肥胖对腹腔镜直肠癌手术系膜完整度的影响及评价指标分析[J]. 腹部外科, 2014, 27(4): 245-250.]
- [2] Fan XJ, Zhong GX, Xue HD, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for pre-operative TN staging of rectal cancer [J]. Journal of Abdominal Surgery, 2013, 26 (4): 260-264. [范小晶, 仲光熙, 薛华丹, 等. 磁共振与腔内超声对直肠癌术前 TN 分期准确性的比较[J]. 腹部外科, 2013, 26(4): 260-264.]
- [3] Fukui T, Fukumoto K, Okasaka T, et al. Prognostic impact of tumour size in completely resected thymic epithelial tumours [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 50(6): 1068-1074.
- [4] Chen R, Zhang JL. The response of endoscopic submucosal dissection for patients with colorectal neuroendocrine tumor [J]. Shandong Medical Journal, 2014, 3(10): 68-70. [陈榕, 章丽金. 内镜黏膜下剥离术治疗结直肠神经内分泌瘤效果观察[J]. 山东医药, 2014, 3(10): 68-70.]
- [5] Xu GH, Zhong XG. Clinicopathologic analysis and recognition of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of 42 cases [J]. Sichuan Medical Journal, 2011, 32 (12): 1891-1893. [徐国宏, 钟晓刚. 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊治 42 例分析[J]. 四川医学, 2011, 32(12): 1891-1893.]
- [6] 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.
- [7] Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero 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.

- [8] Kim SJ, Kim JW, Oh DY, et al. Clinical course of neuroendocrine tumors with different origins (the pancreas, gastrointestinal tract, and lung)[J]. Am J Clin Oncol, 2012, 35 (6): 549-556.
- [9] Ye BX, Lin L. Analysis of clinicopathological features of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. Chinese Journal of Digestion, 2010, 30 (5): 301-304. [叶必星, 林琳. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的临床病理特征分析[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(5): 301-304.]
- [10] Zhang MH, Liu YH, Luo XL, et al. Neuroendocrine neoplasm of digestive system with different grades: a clinicopathologic and prognostic study [J]. Chinese Journal of Pathology, 2012, 41 (7): 448-451. [张明辉, 刘艳辉, 骆新兰, 等. 不同病理分级消化系统神经内分泌肿瘤的临床病理及预后分析[J]. 中华病理学杂志, 2012, 41(7): 448-451.]
- [11] Liao B, Wei SZ, Huang XH, et al. Clinical analysis of 25 cases with colorectal neuroendocrine neoplasm [J]. Chinese Journal of Colorectal Diseases, 2016, 5 (5): 440-443. [廖波, 魏少忠, 黄小辉, 等. 结直肠神经内分泌肿瘤 25 例临床分析 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2016, 5(5): 440-443.]
- [12] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors[J]. Cancer, 2003, 97(4): 934-959.
- [13] Yoon SN, Yu CS, Shin US, et al. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids.[J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(9): 1087-1092.

《肿瘤学杂志》编委会

名誉主编(按姓氏拼音排列): 郝希山 赫捷 于金明 詹启敏 郑树森

主 编: 毛伟敏

副 主 编(按姓氏拼音排列):

陈 明 冯继峰 葛明华 刘 强 刘芝华 马胜林 朴浩哲 宋启斌 王长利 张苏展

国际编委(按姓氏拼音排列):

陈金泉 方炳良 孔凤鸣 李国俊 廖仲星 杨海宁 殷芳芳 俞 和

编 委(按姓氏拼音排列):

步 宏 柴可群 陈 椿 陈 刚 陈海泉 陈建华 陈龙邦 陈奇勋 陈晓钟 陈振东
程向东 程 颖 程玉峰 褚 倩 崔久嵬 邓甬川 邓云特 丁克峰 杜向慧 范 云
范志民 方文涛 冯正权 傅小龙 高 明 巩 平 郭 军 郭 良 郭 勇 韩泳涛
何建行 何俏军 贺 文 胡 坚 胡 炜 胡夕春 胡 毅 黄 萍 黄云超 江泽飞
姜 达 姜格宁 姜文奇 金 凤 居颂光 匡裕康 兰胜民 郎锦义 冷怀明 李 强
李宝生 李德川 李建成 李金高 李 力 李林法 李树业 李苏宜 李小飞 李晔雄
李 印 李 勇 梁 军 梁小波 林能明 林桐榆 凌志强 刘 谦 刘宝瑞 刘继红
刘 健 刘伦旭 刘永煜 刘 勇 刘云鹏 卢 冰 卢丽琴 卢 铀 陆 舜 罗荣城
罗素霞 罗娅红 骆华伟 吕圭源 马大光 马海涛 马晋峰 马智勇 欧阳学农
潘宏铭 潘建基 潘月龙 庞 达 祁玉娟 钱立庭 秦叔逵 曲国藩 任国平 任国胜
任正刚 邵国良 邵志敏 申保忠 沈 琳 盛修贵 石远凯 时玉舫 宋向群 宋 鑫
宋 勇 孙国平 孙文勇 汤 鹏 陶 敏 滕皋军 滕理送 田 野 王 红 王建华
王杰军 王立东 王绿化 王 平 王荣福 王锡山 王小虎 王晓稼 王新保 王永胜
王远东 王哲海 吴昌平 吴君心 吴式琇 吴万垠 吴新红 吴 扬 吴一龙 伍 刚
夏良平 夏庆民 向 华 谢聪颖 谢丛华 谢德耀 熊建萍 徐兵河 徐建平 徐瑞华
徐笑红 杨红健 杨晓棠 杨 勇 姚 阳 叶定伟 叶 芳 于振涛 余运贤 袁响林
臧荣余 张 逊 张光霁 张贺龙 张红艳 张俊萍 张 力 张清媛 张晓骅 章雄文
章 真 折 虹 钟海均 周彩存 周蒙韬 周 琦 周清华 朱 波 朱成楚 朱竟青
朱利明 朱绍兴 朱 远 庄 武