

文章编号 1006-8147(2015)06-0518-03

论著

胃混合性腺神经内分泌癌 25 例报告

郭跃楠¹, 张汝鹏¹, 王维佳¹, 吴江华², 邓靖宇¹, 薛强¹, 梁寒¹

(天津医科大学肿瘤医院 1. 胃部肿瘤科, 2. 病理科; 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的: 探讨胃混合性腺神经内分泌癌(MANEC)的临床病理特征及诊治方法。方法: 对 25 例胃 MANEC 的临床资料进行整理分析。结果: 全组男 23 例, 女 2 例, 平均年龄 60.6 岁。病变位于贲门胃底 15 例(60.0%)、胃体 6 例(24%)、胃窦 4 例(16%), 胃镜下表现以溃疡型(76.0%)居多。显微镜下可见 MANEC 由腺癌和神经内分泌癌两种成分构成, 且均>30%。免疫组化: 腺癌部分 CK7 和 CK19 均“+”, CgA 阳性 17 例, Syn 阳性 21 例, 其中两种抗体均阳性 14 例。23 例患者接受手术, 7 例术后接受化疗, 另外 2 例行单纯化疗。结论: 胃 MANEC 是一种少见的恶性肿瘤, 临床表现缺乏特异性, 确诊主要依赖病理学检查, 免疫组化神经内分泌标志阳性有助于提高确诊率。

关键词 胃肿瘤; 混合性腺神经内分泌癌; 临床病理特征

中图分类号 R735.2

文献标志码 A

胃混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)是胃肠胰神经内分泌肿瘤的一种, 在临床上较为少见^[1]。国内报道胃肠道恶性肿瘤中 MANEC 的发生率仅约为 0.3%~4.41%^[2-4]。2010 年 WHO 消化系统肿瘤分类将其定义为一种含有腺上皮和神经内分泌细胞两种成分的恶性肿瘤, 并且每一种成分的细胞数量都占整个肿瘤细胞群的 30%以上^[5]。MANEC 在组织形态学、免疫表型、生物学行为等方面存在异质性, 早期易误诊。本研究回顾性分析 2012 年 6 月-2015 年 2 月我院收治的 25 例 MANEC 患者的病例资料, 旨在进一步探讨其临床病理特征及诊断治疗方式, 并结合文献进行分析, 从而加深对该病的全面认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组胃 MANEC 患者 25 例, 男 23 例, 女 2 例; 年龄 48~73 岁, 平均 60.6 岁。纳入标准为: 根据 2011 年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识, 经内镜活检或手术病理检查确诊为胃 MANEC。

1.2 诊断方法 患者术前均行常规检查, 腹部 B 超、CT、胃肠道钡餐造影、消化道内镜和活组织检查等; 实验室检查包括血常规、尿常规、肝肾功能检查、胃肠肿瘤标志物检测等。术后均行胃切除标本病理检查, 切片经 HE 染色及免疫组化染色。

1.3 治疗方法 23 例接受胃癌根治性手术联合淋

巴结清扫, 其中 11 例行全胃切除, 6 例行远端胃切除, 6 例行近端胃切除, 累及空肠系膜或横结肠系膜的患者接受了局部肠段的切除。对于 23 例术后病理诊断肿瘤分化较差的患者均建议化疗, 其中有 7 例接受了以铂类为主的化疗方案, 其余 2 例因合并远处转移及腹腔广泛转移而接受单纯化疗, 化疗方案分别为 FOLFOX6 (奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶) 和艾恒+艾素+替吉奥。本研究 25 例患者中行化疗方案治疗者, 化疗方案及周期无统一性, 所有患者均未接受放疗。

2 结果

2.1 临床症状 25 例胃 MANEC 患者的临床表现: 腹痛、腹胀 17 例, 进食哽噎感 8 例, 乏力 1 例, 呕血 1 例, 黑便 3 例, 嗝气 6 例。同一患者可合并多种临床表现。

2.2 诊断结果 25 例患者均于我院行内镜检查, 其中 2 例经胃镜病理活检诊断为 MANEC; 其余 22 例(88%)术前诊断为低分化腺癌 19 例, 低分化神经内分泌癌 2 例, 印戒细胞癌 1 例以及低分化鳞癌 1 例, 术后标本经 HE 及免疫组化染色确诊为 MANEC。

2.3 肿瘤发生部位、类型及大小 原发于贲门、胃底部 15 例, 胃体部 6 例, 胃窦部 4 例; 大体类型分为溃疡型 19 例, 隆起型 5 例, 表现为黏膜增厚 1 例。肿瘤平均直径为 5.4 cm(2~10 cm)。

2.4 病理特征 (1) 所有肿瘤均由腺癌和神经内分泌癌两种成分构成, 且均>30%。腺癌部分主要为低分化腺癌和管状腺癌, 部分可见乳头状腺癌、印戒

作者简介 郭跃楠(1989-), 女, 硕士在读, 研究方向: 胃癌的外科治疗和胃癌相关免疫学研究; 通信作者: 张汝鹏, E-mail: tijzhangrp@gmail.com。

细胞癌、黏液腺癌;神经内分泌癌区域多为低分化。(2)肿瘤浸润黏膜下层2例,肌层1例,浆膜层2例,侵出浆膜20例,原发肿瘤累及食管下段6例,累犯空肠系膜和横结肠系膜2例;原发肿瘤伴淋巴结转移者20例;原发肿瘤侵犯软组织7例,脉管癌栓4例。(3)2例患者初诊即发现存在远处转移病灶,其中1例为肝转移并腹腔淋巴结转移,另1例为肝胃韧带区及双侧膈角后间隙多发淋巴结转移、右侧第4肋骨转移并腹腔广泛转移。(4)TNM分期:1例为T1N0M0,1例为T1N1M0,1例为T2N1M0,1例为T3N0M0,1例为T3N1M0,3例为T4N0M0,6例为T4N1M0,3例为T4N2M0,6例为T4N3M0,2例为T4N3M1。(5)免疫组化结果为腺癌部分CK7和CK19均“+”,嗜铬粒蛋白A(CgA)阳性17例,突触素(Syn)阳性21例,其中两种抗体均阳性14例。Ki阳性细胞>20%~90%。

3 讨论

神经内分泌肿瘤(NETs)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,可发生于全身许多器官和组织,其中以胃肠道最常见(67.5%),在胃肠道神经内分泌肿瘤中,发生在胃部的仅占8.7%^[6]。其组织形态学表现复杂,1907年德国病理学家Oberndorfer首次用“类癌”代表这一类肿瘤^[7]。2010年第4版WHO消化系统肿瘤分类对胃肠胰神经内分泌肿瘤的命名和分类进行了修订,将其分为神经内分泌瘤、神经内分泌癌和MANEC、部分特异性和功能性神经内分泌肿瘤^[8]。目前多认为胃MANEC起源于内胚层多潜能干细胞,在肿瘤发生、发展和演进过程中,多潜能干细胞受激素、局部微环境及基因组不稳定性的影响,产生双向或多向分化,从而形成混合瘤^[9-11]。

胃神经内分泌肿瘤在各年龄段均可发病,多发生于中老年人,主要集中在50~70岁^[3],MANEC属于无功能性神经内分泌肿瘤,发病隐匿,临床症状出现较晚,表现为非特异性的消化道症状或肿瘤局部占位症状,一般无颜面潮红、支气管哮喘、心脏瓣膜病等类癌综合征表现^[12]。本组患者以中老年男性居多,发现时多为中晚期,临床上多表现为腹痛、腹胀、进食哽咽感等,少数以乏力、呕血、黑便为首发症状,无1例有类癌综合征等神经内分泌癌表现。因此,对于临床上有长期腹痛,尤其伴有腹胀、进食哽咽或嗝气者要考虑胃MANEC的可能,并进一步检查以明确诊断。目前常用的CT、MRI、消化道造影等传统的影像学检查和上消化道内镜检查对于胃MANEC病灶的检出及定位,评估是否出现转移,评

价肿瘤分期等方面具有优势;此外,PET-CT、生长抑素显影等功能性显影对原发肿瘤的定位、分析及诊断亦能提供重要的依据^[13-15]。然而,影像学表现无法明确肿瘤的性质,本研究胃MANEC患者首误诊率高达88%,多误诊为胃低分化腺癌。

胃MANEC的确诊有赖于组织病理并结合免疫组化检测。镜下典型的MANEC组织形态易于辨认,但当神经内分泌成分所占比例相对较少或为分化较差时,其镜下特点与腺癌相似,易被误诊为低分化腺癌,因而免疫组化检测对于胃MANEC的病理诊断有重要的意义^[16]。常用的抗体包括Syn、CgA、CK19、LCA、Ki67等,其中Syn和CgA是较特异性的指标。2011年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识将Syn和CgA作为神经内分泌肿瘤的必需检测项目,并指出只要有定位准确的阳性反应,不需要半定量评价阳性强度和阳性细胞数,二者应同时检测以提高临床诊断准确性^[8]。

胃神经内分泌肿瘤目前暂无统一的治疗规范,2015年NCCN指南规定,对于胃泌素正常的局限性胃神经内分泌肿瘤,手术原则是根治性胃切除+淋巴结清扫,当发现转移灶时应根据病情考虑抗肿瘤治疗,包括手术、分子靶向治疗、细胞毒化疗或生物治疗^[17]。国外文献报道,对于胃MANEC的治疗,手术切除仍然是唯一能达到根治性效果的手段,可联合多学科治疗改善患者预后^[18-19]。我国学者认为,胃MANEC局限期的主要治疗手段是根治性手术,手术方式与一般腺癌没有明显区别,广泛期的标准治疗是以手术为主的多学科治疗方法,可联合化疗、生物治疗等辅助治疗,从而提高生存率^[20-22]。根据肿瘤大小、部位、分化程度、浸润深度、有淋巴结和远处转移,本研究有23例患者接受了根治性手术治疗,结合术中探查结果,部分病例进行了淋巴结清扫。目前的临床试验对于胃神经内分泌肿瘤化疗有效率的报道差异较大,目前尚无统一的标准,化疗的标准方案及依据仍需进一步验证^[23]。有研究报道肿瘤分化程度较高的,生长缓慢,化疗作用有限,而顺铂联合伊立替康治疗胃低分化神经内分泌肿瘤疗效较好^[24]。本组行化疗的患者共有9例,病理诊断肿瘤细胞分化较差,化疗方案多以铂类为主,化疗周期不统一。

胃MANEC预后通常较一般胃腺癌差,确诊时多伴有局部或远处转移^[25]。国内外各研究报道的影响患者预后的因素不尽相同。Lee等^[26]报道神经内分泌成分的组织病理学特征和肿瘤分期是影响预后的因素。Park等^[27]的研究认为,胃癌伴神经内分泌

分化提示患者的预后较差,神经内分泌分化程度可作为独立的预后预测指标,这与国内唐春莲等^[28]的报道一致。国内宋魏等^[29]报道胃 MANEC 患者的术后生存期短于胃癌伴神经内分泌分化患者,并指出区域淋巴结转移、远处转移是影响患者预后的独立危险因素。申健等^[30]报道肿瘤体积、分化程度、浸润深度、淋巴结转移等因素均是影响患者预后的因素。本组患者由于随访时间尚短,暂不能明确患者预后及影响预后的因素,有待于后续进一步探讨。

综上所述,胃混合性腺神经内分泌癌是一种较为罕见的肿瘤类型,临床表现缺乏特异性,首诊确诊率低。临床医生需要提高对该肿瘤的认识,组织病理取材应充分,并结合免疫组织化学染色做出明确诊断,从而制定合适的治疗方案。

参考文献:

- [1] Kim T Y, Chae H D. Composite neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma of the stomach misdiagnosed as a giant submucosal tumor[J]. J Gastric Cancer, 2011,11(2):126
- [2] 张巧英,张新华,周航波,等. 消化道混合性腺-神经内分泌癌的临床病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2009,38(1):55
- [3] 李旸, 季峰. 胃肠道神经内分泌肿瘤的临床病理特征及内镜治疗进展[J]. 国际消化病杂志, 2014,34(03):176
- [4] 王霄,宋争放,姚文秀,等. 胃肠胰神经内分泌瘤的临床病理特点及预后的多因素分析[J]. 中华医学杂志, 2013,93(18):1411
- [5] Gurzu S, Kadar Z, Bara T, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of gastrointestinal tract: report of two cases[J]. World J Gastroenterol, 2015,21(4):1329
- [6] Modlin I M, Lye K D, Kidd M. A 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors[J]. Cancer, 2003,97(4):934
- [7] 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(09):815
- [8] 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
- [9] Kim K M, Kim M J, Cho B K, et al. Genetic evidence for the multi-step progression of mixed glandular - neuroendocrine gastric carcinomas[J]. Virchows Archiv, 2002,440(1):85
- [10] Paniz M A, Slova D, Fan W, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the gallbladder: A possible stem cell tumor [J]. Pathol Int, 2011, 61(10):608
- [11] Huang Z, Xiao W D, Li Y, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla: Two case reports[J]. World J Gastroenterol, 2015,21(7):2254
- [12] Lawrence B, Gustafsson B I, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011,40(1):1
- [13] Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entéro-pancreatic system[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(35):5377
- [14] 蒋学通,王道荣. 胃肠道神经内分泌肿瘤诊治的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2014,41(10):700
- [15] Turaga K K, Kvols L K. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. CA Cancer J Clin, 2011,61(2):113
- [16] 申健, 达小萍, 葛丽艳. 消化道混合性腺神经内分泌癌 9 例病理形态观察[J]. 临床消化病杂志, 2013,25(4):196
- [17] Kulke M H, Shah M H, Benson A B I, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015,13(1):78
- [18] Giovanni Battista L S, Fabio C, Mario V, et al. Mixed adenoneuroendocrine gastric carcinoma: a case report and review of the literature[J]. J Gastric Cancer, 2014,14(1):63
- [19] Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, et al. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids[J]. GUT, 1998,43(2):223
- [20] 梁后杰, 杨晨. 胃肠胰神经内分泌肿瘤治疗共识(NCCN、ENETs、NANETs)解读[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011,16(11):1039
- [21] 仇玮, 王璇, 张新华, 等. 胃混合性腺神经内分泌癌 22 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2015,22(1):1
- [22] 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
- [23] Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours[J]. Ann Oncol, 2001,12(Suppl 2):S111
- [24] Okita N T, Kato K, Takahari D, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma[J]. Gastric Cancer, 2011,14(2):161
- [25] 汤慧君, 黄卫, 胡建军, 等. 产甲胎蛋白的胃混合性腺神经内分泌癌 1 例[J]. 中华内科杂志, 2014,53(9):740
- [26] Lee E J, Park S M, Maeng L, et al. Composite glandular-endocrine cell carcinomas of the stomach: clinicopathologic and methylation study[J]. APMIS, 2005,113(9):569
- [27] Park J Y, Ryu M, Park Y S, et al. Prognostic significance of neuroendocrine components in gastric carcinomas[J]. Euro J Cancer, 2014,50(16):2802
- [28] 唐春莲, 姚根有. 胃癌伴神经内分泌分化的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007,27(2):130
- [29] 宋魏, 于庆凯. 胃癌伴神经内分泌分化和胃混合性腺神经内分泌癌临床病理及预后分析[J]. 天津医药, 2014(8):799
- [30] 申健, 杨红梅, 达小萍. 胃肠混合性腺神经内分泌癌的回顾性病例分析[J]. 胃肠病学, 2013,18(9):552

(2015-04-01 收稿)