



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.010

• 论著 •

# 36 例小肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

花威 宋晨源 徐刚

**[摘要]** **目的** 探讨小肠神经内分泌肿瘤(SI-NENs)的临床病理特征,并进行预后因素分析。**方法** 回顾性纳入 SI-NENs 患者 36 例,根据发病部位不同分为非壶腹部组 18 例、壶腹部组 12 例、空/回肠组 6 例。收集所有患者的一般临床资料及 5 年生存率并进行组间比较。采用 *Log-Rank* 单因素分析评估患者 5 年生存率的影响因素;采用 *Cox* 多因素回归分析评估患者 5 年生存率的危险因素。**结果** 空/回肠组肿瘤直径  $\geq 2$  cm、T3 ~ T4、N1、Ⅲ ~ Ⅳ期患者比例较高( $P < 0.05$ )。壶腹部组 G3 级、T3 ~ T4、N1 及 Ⅲ ~ Ⅳ期患者比例均高于非壶腹部组( $P < 0.05$ )。患者中位随访时间为 33.5 个月,随访期间 9 例患者死亡,非壶腹部 NENs、壶腹部 NENs、空/回肠 NENs 患者 5 年生存率分别为 90.9%、59.4%、33.3% ( $P < 0.05$ )。单因素 *Log-Rank* 分析结果发现,肿瘤部位、肿瘤直径、TNM 分期、病理分级均与患者 5 年生存率相关;多因素 *Cox* 分析结果显示,肿瘤部位(空/回肠)、TNM 分期(Ⅲ ~ Ⅳ期)是影响患者 5 年生存率的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** SI-NENs 的发病率低,不同病理学特征影响患者预后;空/回肠 NENs、TNM 分期为 Ⅲ ~ Ⅳ期提示患者预后较差。

**[关键词]** 小肠; 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

**Analysis of clinicopathological features and prognosis of 36 patients with small intestinal neuroendocrine neoplasms** Hua Wei\*, Song Chenyuan, Xu Gang. \* Department of Gastroenterology, He nan Provincial Chest Hospital Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinicopathological features and prognostic factors of small intestinal neuroendocrine neoplasms (SI-NENs). **Methods** 36 patients with SI-NENs were retrospectively included, and divided into non-ampulla group (18 cases), ampulla group (12 cases), and empty/ileum group (6 cases) according to different sites of disease. General clinical data and 5-year survival rate of all patients were collected and compared between groups. The factors affecting the 5-year survival rate were evaluated by *Log-Rank* univariate analysis. The risk factors influencing the 5-year survival rate were analyzed by *Cox* multivariate regression analysis. **Results** The proportions of patients with tumor diameter  $\geq 2$  cm, T3 ~ T4, N1, Ⅲ ~ Ⅳ were higher in empty/ileum group ( $P < 0.05$ ). The proportions of G3, T3 ~ T4, N1 and Ⅲ ~ Ⅳ patients in ampulla group were higher than those in non-ampulla group ( $P < 0.05$ ). The median follow-up time was 33.5 months, during which 9 patients died. The 5-year survival rates of non-ampulla NENs, ampulla NENs, and empty/ileal NENs were 90.9%, 59.4% and 33.3%, respectively ( $P < 0.05$ ). Single-factor analysis at *Log-Rank* showed that tumor site, tumor diameter, TNM stage, and pathological grade were correlated with 5-year survival. Multivariate analysis *Cox* showed that tumor site (empty/ileum) and TNM stage (Ⅲ to Ⅳ stages) were independent risk factors for 5-year survival ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** SI-NENs are characterized by low incidence, Different pathological grades of SI-NENs have different prognosis. jejunal/ileal NEN and stage Ⅲ ~ Ⅳ mostly indicate poor prognosis of patients.

**[Key words]** Small intestine; Neuroendocrine neoplasms; Clinicopathological features; Prognosis

神经内分泌肿瘤(NENs)是起源于神经内分泌细胞的一类肿瘤<sup>[1-2]</sup>,常见发病部位在胃肠道和胰腺<sup>[3]</sup>,小肠 NENs (SI-NENs) 较为罕见。根据美国国家癌症

研究所监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库的数据显示,SI-NENs 在 1973 ~ 2012 年发病率增长约 6 倍,其中 2000 ~ 2012 年平均发病率为 1.05/10 万人<sup>[4]</sup>。目前我国学者对 SI-NENs 的研究较少,且多以个案报道为主。本文总结分析了 36 例 SI-NENs 患者的病例资料,并对其预后进行分析,以期临床诊疗提供参考。

作者单位:450000 郑州,河南省胸科医院 郑州大学附属胸科医院消化内科(花威、徐刚);郑州市第一人民医院消化内科(宋晨源)

通讯作者:徐刚, E-mail: zdxefy@126.com

## 对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2012 年 1 月~2022 年 11 月在河南省胸科医院及郑州市第一人民医院收治 SI-NENs 的患者 36 例。纳入标准:均符合《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016 年版)》<sup>[5]</sup> 中 SI-NENs 的诊断标准,且经组织病理学确诊。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)病历记录不完整。根据发病部位将所有患者分为十二指肠非壶腹部组(非壶腹部组,18 例)、十二指肠壶腹部组(壶腹部组,12 例)及空/回肠组(6 例)。本研究已通过河南省胸科医院及郑州市第一人民医院伦理委员会审核批准。

2. 方法:收集所有患者的一般临床资料,包括性别、年龄、临床特征、病理特点、肿瘤数量、肿瘤直径、病理分类、病理分级、肿瘤 TNM 分期(包括浸润深度、淋巴结转移及远处转移)。根据 2019 版 WHO 消化系统肿瘤分类将病理分类分为神经内分泌瘤(NET)、神经内分泌癌(NEC)、混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(MiNEN);根据核分裂象和 Ki-67 指数划分病理分级,G1、G2 和 G3 共三级<sup>[6]</sup>。TNM 分期标准参考《美国癌症联合会癌症分期手册》<sup>[7]</sup>。统计所有患者的治疗情况及术后并发症。患者总生存期(OS)定义为从明确诊断 SI-NENs 至发生死亡的时间间隔。通过复诊和电话进行随访,以出现死亡事件或随访截止为终点,随访截止时间为 2022 年 12 月 31 日。记录患者 5 年生存率。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。采用单因素 Log-Rank 分析评估影响患者 5 年生存率的影响因素;采用多因素 Cox 回归分析评估影响患者 5 年生存率的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 36 例 SI-NENs 患者的临床特征与病理特点:临床特征:包括腹痛、腹胀或腹部不适、恶心及呕吐、黑便,部分患者具有胆道梗阻的相关表现,包括皮肤巩膜

黄染、尿色加深、白陶土样便等,少数以急性胰腺炎和急性胆囊炎起病。病理特点:NET G1(13 例)细胞较为均一,呈圆形或卵圆形,细胞核相对较小,核分裂像数  $< 2$  个/10 高倍镜视野 (HPF),Ki-67 指数  $\leq 3\%$ ;NET G2(8 例)细胞之间存在一定程度的不均一性,排列成巢状或梁索状,细胞核较大且染色质往往更疏松,核分裂像数:2~20 个/10 HPF,Ki-67 指数:3~20%;NET G3(1 例)细胞明显不均一,排列成巢状或条索状,细胞核大且不规则,核分裂像数  $> 2$  个/10 HPF,Ki-67 指数  $> 20\%$ 。NEC(12 例)肿瘤细胞通常较小,呈圆形或梭形,呈巢状、条索状或小梁状排列,有时也可以形成假腺样结构。肿瘤内存在坏死区和出血区,细胞核深染,染色质呈颗粒状,核分裂像数  $> 2$  个/10 HPF,Ki-67 指数  $> 20\%$ 。见图 1。

2. 3 组患者的一般临床资料比较:3 组患者肿瘤直径、浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期比较差异均有统计学差异,其中空/回肠组肿瘤直径  $\geq 2$  cm、T3~T4、N1、Ⅲ~Ⅳ期患者比例较高( $P < 0.05$ )。壶腹部组 G3 级、T3~T4、N1 及 Ⅲ~Ⅳ期患者比例均高于非壶腹部组( $P < 0.05$ )。见表 1。

3. 3 组患者的治疗情况:非壶腹部组患者中 10 例行根治性切除术,3 例行姑息性手术,2 例行内镜下黏膜切除术(EMR),2 例行内镜黏膜下剥离术(ESD),1 例因 TNM 分期晚,放弃治疗。壶腹部组患者中 7 例行根治性切除术,2 例行姑息性手术,1 例行 ESD,2 例因 TNM 分期晚,放弃治疗。空/回肠组患者中 6 例均接受根治性切除术。28 例接受外科手术的患者中 7 例术后出现并发症,包括胆瘘、出血、感染;5 例行内镜手术的患者中 1 例术后发生迟发性出血。所有患者经治疗后均好转出院。

4. SI-NENs 患者的生存预后分析:所有患者中,随访期间死亡 9 例,中位随访时间为 33.5 个月,非壶腹部组、壶腹部组、空/回肠组患者 5 年生存率依次为 90.9%、59.4%、33.3%。单因素 Log-rank 分析结果显示,肿瘤部位、肿瘤直径、病理分级、TNM 分期均为患者 5 年生存率的影响因素( $P < 0.05$ ),见表 2。多因素 Cox 回归分析结果显示,肿瘤部位(空回肠)和 TNM 分

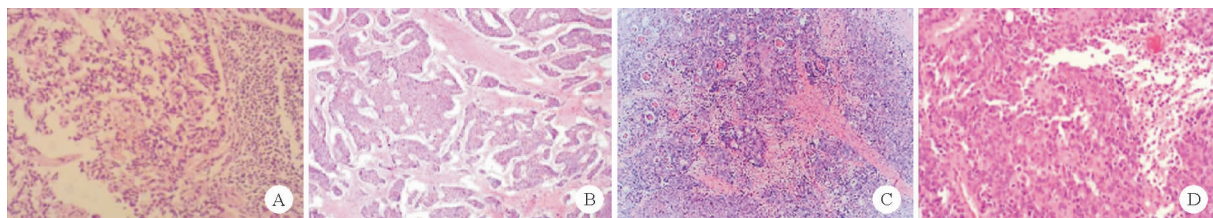


图 1 36 例 SI-NENs 患者组织病理学检查结果示例(A:NET G1,肿瘤细胞大小、形态较一致;B:NET G2,肿瘤细胞排列呈梁索状;C:NET G3,肿瘤细胞排列呈巢状,具有 NET 典型组织学特点;D:NEC,肿瘤细胞异型性明显,核分裂像及坏死易见;HE 染色,×200)

表1 3 组患者的一般临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别		年龄		肿瘤数量		肿瘤直径			病理分类		
		男	女	<60 岁	≥60 岁	单发	多发	≤1 cm	1~2 cm	≥2 cm	NET	NEC	MiNEN
非壶腹部组	18	10(55.6)	8(44.4)	8(44.4)	10(55.6)	16(88.9)	2(11.1)	11(61.1)	6(33.3)	1(5.6)	14(77.8)	4(22.2)	0(0)
壶腹部组	12	5(41.7)	7(58.3)	5(41.7)	7(58.3)	12(100.0)	0(0)	5(41.7)	4(33.3)	3(25.0)	6(50.0)	5(41.7)	1(8.3)
空/回肠组	6	4(66.7)	2(33.3)	3(50.0)	3(50.0)	5(83.3)	1(16.7)	0(0)	2(33.3)	4(66.7) <sup>ab</sup>	2(33.3)	3(50.0)	1(16.7)
χ <sup>2</sup> 值		0.249		1.131		1.987		11.419			7.526		
P 值		0.986		0.738		0.395		0.013			0.065		

组别	例数	病理分级			浸润深度		淋巴结转移		远处转移		TNM 分期	
		G1 级	G2 级	G3 级	T1~T2	T3~T4	N0	N1	M0	M1	I~II 期	III~IV 期
非壶腹部组	18	10(55.6)	4(22.2)	4(22.2)	14(77.8)	4(22.2)	13(72.2)	5(27.8)	18(100.0)	0(0)	15(83.3)	3(16.7)
壶腹部组	12	2(16.7)	3(25.0)	7(58.3) <sup>a</sup>	7(58.3)	5(41.7) <sup>a</sup>	4(33.3)	8(66.7) <sup>a</sup>	11(91.7)	1(8.3)	2(16.7)	10(83.3) <sup>a</sup>
空/回肠组	6	1(16.7)	1(16.7)	4(66.6)	1(16.7)	5(83.3) <sup>ab</sup>	1(16.7)	5(83.3) <sup>ab</sup>	5(83.3)	1(16.7)	2(33.3)	4(66.7) <sup>ab</sup>
χ <sup>2</sup> 值		6.978			6.744		7.267		2.974		24.273	
P 值		0.131			0.034		0.036		0.243		<0.001	

注:与非壶腹部组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与壶腹部组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05

表2 36 例 SI-NENs 患者生存预后的单因素 Log-rank 分析结果

因素	例数	5 年生存率(%)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄				
<60 岁	16	77.8	0.584	0.445
≥60 岁	20	54.3		
发病部位				
非壶腹部	18	90.9	6.069	0.048
壶腹部	12	59.4		
空/回肠	6	33.3		
性别				
男	19	57.5	0.257	0.612
女	17	74.2		
肿瘤数量				
单发	33	63.8	0.848	0.357
多发	3	57.4		
病理分类				
NET	22	79.4	4.346	0.114
NEC	12	50.5		
MiNEN	2	50.0		
肿瘤直径				
≤1 cm	16	90.9	9.960	0.007
1~2 cm	12	78.8		
>2 cm	8	25.0		
病理分级				
G1 级	13	100.0	6.378	0.041
G2 级	8	68.6		
G3 级	15	48.5		
浸润深度				
T1~T2	22	81.6	5.476	0.058
T3~T4	14	59.4		
淋巴结转移				
N0	18	83.7	1.621	0.203
N1	18	55.8		
远处转移				
M0	34	69.1	1.283	0.257
M1	2	56.8		
TNM 分期				
I~II 期	19	85.6	4.524	0.033
III~IV 期	17	44.4		

独立危险因素(*P*<0.05)。见表 3。

表3 36 例 SI-NENs 患者生存预后的多因素 Cox 回归分析结果

因素	B 值	S. E.	Wald 值	HR 值	95% CI	P 值
性别	0.109	0.237	0.212	0.891	0.548~1.397	0.623
年龄	0.083	0.181	0.403	1.028	0.727~1.701	0.582
肿瘤直径	-0.208	0.421	0.267	0.835	0.362~1.827	0.626
淋巴结转移	0.201	0.278	0.305	1.142	0.662~1.978	0.703
远处转移	0.197	0.302	0.528	1.209	0.645~1.817	0.653
浸润深度	0.103	0.201	0.273	0.925	0.421~1.674	0.804
病理分级						
G2 级/G1 级	0.095	0.196	0.158	0.906	0.501~1.575	0.861
G3 级/G1 级	-0.114	0.218	0.365	1.128	0.707~1.693	0.732
肿瘤部位	1.034	0.204	12.657	2.763	1.205~3.729	<0.001
TNM 分期	1.349	0.282	14.711	3.013	1.674~4.369	<0.001

讨 论

NENs 具有多样化的临床表现和生物学行为,根据所分泌激素是否能引起相关临床症状,分为功能性和无功能性,功能性肿瘤以胃泌素瘤和类癌综合征为主,其中胃泌素瘤好发于十二指肠 NENs,主要表现为上消化道难治性溃疡,而类癌综合征好发于空/回肠 NENs,通过 5-羟色胺等物质的过度释放,引起腹泻、皮肤潮红等临床表现,此外出现类癌综合征常意味着有转移发生。无功能性肿瘤没有明显的激素过度分泌现象,临床症状以腹痛、腹胀为主。近年来,随着消化内镜、CT 等检查技术进步,SI-NENs 的检出率逐渐增加。虽然 SI-NENs 在胃肠道 NENs 中占比较低,仅为 2%~3%<sup>[8]</sup>,但根据其发病部位不同,呈现的临床表现、病理学特性均有一定差异,并且在治疗方案、患者预后等方面也各不相同。

在本研究中,与十二指肠 NENs 相比,空/回肠 NENs 的平均直径要更大,并且浸润深度及淋巴结转移率也要明显增加,从而导致空/回肠 NENs 肿瘤 TNM

期(III~IV 期)均是影响 SI-NENs 患者 5 年生存率的

分期更晚。可能的原因在于空/回肠 NENs 一般无典型临床症状,且大多数病变发生于回肠末端,常规检查难以及时发现,多数患者确诊时已处于肿瘤晚期。Manguso 等<sup>[9]</sup>研究提示约 80% 的 SI-NENs 患者在确诊时已发生淋巴结转移,其中以肠系膜淋巴结转移最为多见,此外 SI-NENs 的直径与肿瘤的恶性程度密切相关,多数直径 >2 cm 发生远处转移的几率更大。十二指肠 NENs 主要发病部位在球部和降部,影像学上多表现为向腔内生长的肿块或结节,其中发生于壶腹部 NENs 可引起胆系扩张,出现梗阻性黄疸的临床表现;白光内镜观察肿瘤形态以息肉样隆起为主,部分伴有中央凹陷或糜烂、溃疡,超声内镜可见起源于黏膜或黏膜下低回声、边界清晰的病变,内镜下活检通常可确诊<sup>[10]</sup>。本研究显示,与非壶腹部组相比,壶腹部组肿瘤直径  $\geq 2$  cm 患者比例上升,病理分级 G3 级,浸润深度增加,淋巴结转移也较多见,这与 Randle 等<sup>[11]</sup>研究结果相似。此外 Vanoli 等<sup>[12]</sup>的研究发现,NEC 好发于十二指肠的壶腹部或壶腹周围区域,肿瘤直径一般 >2 cm,引起肝转移或区域淋巴结转移较为多见,临床表现主要为黄疸和腹痛。此外 SEER 数据库回顾分析显示,壶腹部 NENs 低分化发生率为 17%、淋巴结转移率 34%,均明显高于非壶腹部 NENs (4.5%、12%)<sup>[13]</sup>。

SI-NENs 的非药物治疗手段包括内镜下切除术、外科局部切除和根治性切除术。美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南指出直径 <1 cm 的非壶腹部 NENs,可选择内镜下切除治疗<sup>[14]</sup>,对于直径 1~2 cm 非壶腹部 NENs 的切除方式,尚未达成一致意见<sup>[15]</sup>。对于直径 >2 cm 非壶腹部 NENs,外科手术切除更为合理,不过有部分报道显示对于高龄及存在外科手术禁忌证患者,内镜下全层切除术可作为一种替代方案<sup>[16]</sup>。对于壶腹部 NENs 和空/肠 NENs,优先考虑外科根治性手术,且术中清扫淋巴结数目  $\geq 8$  个有助于更准确的分期<sup>[17]</sup>。若已出现远处转移,化学治疗、放射性核素治疗、靶向治疗等均可为患者最大程度带来生存获益<sup>[18]</sup>。

本研究结果发现,肿瘤部位、肿瘤直径、病理分级、TNM 分期均为患者预后的影响因素;肿瘤部位(空回肠)和 TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ期)均是影响 SI-NENs 患者预后的独立危险因素。曾新宇等<sup>[19]</sup>研究纳入 35 例十二指肠 NENs 患者,显示肿瘤大小、TNM 分级、肿瘤部位均与患者的预后有关,肿瘤位于非壶腹部患者的预后优于壶腹部,与本研究结果相似。Kelly 等<sup>[20]</sup>的回顾性研究显示,年龄、性别、TNM 分级、肿瘤直径、远处转移均是影响 SI-NENs 患者预后的独立危险因素。本研究结果显示患者年龄、性别与生存预后无相关性,这

可能与样本量、种族差异有关。

综上,SI-NENs 是一种少见的肿瘤,准确的病理诊断、分期及发病部位的区分均是诊治 SI-NENs 的基础,对于肿瘤直径 >2 cm、病理分级 G3、肿瘤部位在空/回肠的 NENs 应重点关注。本研究患者例数偏少,有待后续进行多中心、大样本研究,为 SI-NENs 诊治提供更为可靠的证据。

## 参 考 文 献

- [1] Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020[J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(8):791-807.
- [2] 许湘,马也,蒋青伟,等. 十二指肠神经内分泌肿瘤的临床特点及预后分析[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(7):460-463.
- [3] 徐天铭,李景南. 胰腺神经内分泌肿瘤诊治进展[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(9):581-583.
- [4] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(10):1335-1342.
- [5] 徐建明,梁后杰,秦叔逵,等. 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):927-946.
- [6] Pavel M, Berg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2020, 31(7):844-860.
- [7] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [8] 李妮,张健康. 胃肠道高分化神经内分泌肿瘤病理诊断研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(12):3292-3297.
- [9] Manguso N, Nissen N, Hendifar A, et al. Prognostic factors influencing survival in small bowel neuroendocrine tumor with liver metastases[J]. J Surg Oncol, 2019, 120(6):926-931.
- [10] 郭小琴,高晓阳. 超声内镜在壶腹部周围病变中的诊断优势分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(6):415-417.
- [11] Randle RW, Ahmed S, Newman NA, et al. Clinical outcomes for neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater; a population-based study[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(2):354-362.
- [12] Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, et al. Four neuroendocrine tumor types and neuroendocrine carcinoma of the duodenum; analysis of 203 cases[J]. Neuroendocrinology, 2016, 104(2):112-125.
- [13] Fottner C, Ferrata M, Weber MM. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): When to consider, how to diagnose? [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(4):393-410.
- [14] Zhou YJ, Wang QW, Zhang QW, et al. Patterns of Lymph Node Metastasis in Patients With T1/T2 Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms: Implications for Endoscopic Treatment [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12(8):658-662.
- [15] Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms[J]. Neuroendocrinol, 2016, 103(2):119-124.
- [16] Dwyer S, Mok S. Endoscopic full-thickness resection of well-differentiated T2 neuroendocrine tumors in the duodenal bulb: A case series[J]. Video GIE, 2022, 7(5):196-199.
- [17] Zaidi MY, Lopez-Aguilar AG, Dillhoff M, et al. Prognostic role of lymph node positivity and number of lymph nodes needed for accurately staging small-bowel neuroendocrine tumors [J]. JAMA Surg, 2019, 154(2):134-140.
- [18] 胡平,汤琪云. 胃肠胰神经内分泌肿瘤肝转移的非手术治疗进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(2):212-216.
- [19] 曾新宇,李承果,吕剑波,等. 十二指肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析[J]. 中华普通外科杂志, 2023, 38(6):418-422.
- [20] Kelly S, Aalberg J, Kim MK, et al. A predictive nomogram for small intestine neuroendocrine tumors[J]. Pancreas, 2020, 49(4):524-528.

(收稿日期:2024-07-20)

(本文编辑:李昊阳)