

## · 论著 ·

## 胃肠胰神经内分泌肿瘤活检病理与免疫组化的临床意义分析

李 艳\*

平顶山市第二人民医院(河南 平顶山 467000)

**【摘要】目的** 分析活检病理与免疫组化在胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NEN)中的作用, 研究其临床意义。**方法** 选取我院2019.01-2021.12收治的64例疑似GEP-NEN的患者, 全部进行活检病理与免疫组化分析, 并统计检查结果以及检查的准确性。**结果** 58例(90.63%)患者经胃肠内镜活检和胰腺CT引导检查后确诊为GEP-NEN。经活检病理后, 共47例患者确诊GEP-NEN, 诊断准确率为81.03%; 经免疫组化检查后, 共49例患者确诊GEP-NEN, 诊断准确率为84.48%。其中, 发病部位在胃肠、胰腺的占比分别为63.27%、36.73%, 男女比例为28/21, G1 占比为77.55%, G2为22.45%, 无G3病例。**结论** 活检病理与免疫组化在GEP-NEN的诊断中具有重要作用, 并且免疫组化结果能进一步提高诊断的准确性, 应用价值较高。

**【关键词】** 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 活检病理; 免疫组化

**【中图分类号】** R735

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.034

## Analysis of the Clinical Significance of Biopsy Pathology and Immunohistochemistry in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

LI Yan\*

Pingdingshan Second People's Hospital, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To analyze the role of biopsy pathology and immunohistochemistry in gastrointestinal pancreatic neuroendocrine tumor (GEP-NEN), and to study its clinical significance. **Methods** A total of 64 patients with suspected GEP-NEN admitted to our hospital from January 2019 to December 2019 were selected for pathological biopsy and immunohistochemical analysis, and the results and accuracy of the examination were statistically analyzed. **Results** Fifty-eight patients (90.63%) were confirmed to have GEP-NEN by gastrointestinal endoscopic biopsy and pancreatic CT-guided examination. After pathological biopsy, a total of 47 patients were diagnosed with GEP-NEN, and the diagnostic accuracy was 81.03%. After immunohistochemical examination, a total of 49 patients were diagnosed with GEP-NEN, and the diagnostic accuracy was 84.48%. There were 63.27% and 36.73% cases in gastrointestinal tract and pancreas, respectively, with a male/female ratio of 28/21, 77.55% in G1 and 22.45% in G2, and no G3 cases. **Conclusion** Biopsy pathology and immunohistochemistry play an important role in the diagnosis of GEP-NEN, and the results of immunohistochemistry can further improve the accuracy of diagnosis and have high application value.

**Keywords:** Gastrointestinal Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms; Biopsy Pathology; Immunohistochemical

胃肠胰神经内分泌肿瘤(Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm,GEP-NEN)是一种发生在消化道或胰腺的罕见神经内分泌肿瘤 (Euroendocrine neoplasm,NEN), 该肿瘤能产生和分泌大量常见的激素, 如胰高血糖素、胰岛素、胃泌素等, 作用于机体进而产生一系列的症状, 临床主要表现为低血糖、腹痛、腹胀、面部潮红、黄疸、皮肤粗糙等<sup>[1-2]</sup>。该处肿瘤生长缓慢, 但有恶变的潜在可能, 多采取手术切除<sup>[3]</sup>。近年来, 随着诊断技术的提高, 其发病率呈上升趋势<sup>[4]</sup>。病理活检是常见的诊断方式, 此外, 为进一步明确诊断, 增加了免疫组化(immunohistochemistry examination)的方式, 通过最重要的免疫组织化学指标来判断恶性程度<sup>[5]</sup>。但目前关于病理活检与免疫组化应用到GEP-NEN中的研究相对较少, 基于此, 本研究选取平顶山市第二人民医院收治疑似GEP-NEN的64例患者(入院时间: 2019.01-2021.12), 评估病理活检与免疫组化在GEP-NEN诊断中的临床意义, 主要内容报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 经伦理委员会同意, 选取2019年1月-2021年12月入我院治疗的64例疑似为GEP-NEN的患者为研究对象, 其中, 男女性别比为28:36, 年龄29-77岁, 平均年龄(58.93±4.61)岁其一般资料如下表1所示。

纳入标准: 所有患者均进行超声穿刺活检与免疫组化检查;

病患或其家属交流主诉无障碍, 知情同意且签订相关同意书。排除标准: 精神疾病或主诉困难、无法沟通交流; 存在凝血功能障碍、其他系统严重疾病; 中途脱落者;

**1.2 方法** 所有患者均进行超声内镜检查(奥林巴斯医疗株式会社, CV-290), 观察并确定病变位置, 探查周围情况, 对病变处大小、浸润范围、回声、转移情况、是否存在淋巴结肿大等问题进行记录。针对难以明确的胰腺病变情况, 可选用7号腹穿针在CT的引导下根据病变的部位选择合适的穿刺点和进针方向, 重点观察穿刺液的性状和颜色。使用活检钳于病变处取活检, 部分患者同时进行内镜或手术治疗, 所得标本均进行病理学检查。活检及切除标本采用100g/L的中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切片, 进行免疫组化染色, 由专业病理医师根据相关结果进行诊断。

**1.3 观察指标** (1)免疫组化<sup>[6]</sup>: 相关的生物标记物包括突触素(synaptophysin, Syn)、嗜铬粒素 A(chromogranin A, CgA)等, 在显微镜下观察结果; (2)病情分级<sup>[7]</sup>: 包括组织分化程度和增殖活性分级。增殖活性分级采用核分裂象数(每10个高倍视野)及细胞增殖指数ki-67 (antigen Ki-67)标记率划分, 其中, 高分化神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)(G1)为低级别(核分裂象数<2, ki-67≤2%), G2为中级别(核分裂象数2-20, ki-67在3%-20%之间), 神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)(G3)为高级别(核分裂象数>20, ki-67>20%), 最终诊断结果以《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊

【第一作者】李 艳, 女, 主治医师, 主要研究方向: 消化系统呼吸系统。E-mail: 196486296@qq.com

【通讯作者】李 艳

断共识(2020版)<sup>[8]</sup>相关诊断标准判定。

**1.4 统计学方法** 数据采用Excel进行录入,由SPSS 20.0软件分析,计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验;对于诊断与分级等定性资料采用配对卡方检验(一致性检验)、Gamma法检验,等级资料用非参数检验。组间差异 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 活检病理结果** 经超声穿刺活检诊断为GEP-NEN的患者共47例(81.03%),其中,男性26例,女性21例。其表现不够典型,表现为部分隆起,存在息肉、溃疡等症状,隆起型共32例(68.09%),息肉型11例(23.40%),溃疡型4例(8.51%),粘膜下呈灰白色、黄色结节,病灶大小在0.3-2.2cm之间。其余检测结果如表2所示。

**2.2 免疫组化结果** 所有患者Syn及CgA染色结果如表3, Syn阳性者55例(85.94%),阴性者9例(14.06%); CgA阳性者42例(65.63%),阴性者22例(34.38%)。

**2.3 最终结果** 最终经活检病理和免疫组化诊断后,确诊GEP-NEN的患者共49例,男女比例为28:21,其诊断准确率为84.48%(49/58)。发病部位分别为胃肠31例(63.27%),胰腺18例(36.73%),G1 38例(77.55%),G2 11例(22.45%),其他诊断结果如表4。

表1 患者临床症状统计

类型	例数	比例
临床症状 腹痛、腹胀等	29	45.31
面部潮红	12	18.75
黄疸	3	4.69
皮肤粗糙	5	7.81
低血糖	9	14.06
合并症状	6	9.38

表4 最终诊断结果统计

病变部位	术前病理分级	例数	术后病理分级		分级改变(例)	准确率(%)	改变率(%)	Kappa/P	Gamma/P
			G1	G2					
胃肠	G1	25	23	2	2	90.32	9.68	0.681/0.000	0.841/0.000
	G2	6	1	5	1				
	G3	0	0	0	0				
	总计	31	24	7	3				
胰腺	G1	15	13	2	2	83.33	16.67	0.629/0.000	0.964/0.001
	G2	3	1	2	1				
	G3	0	0	0	0				
	总计	18	14	4	3				

## 3 讨论

GEP-NEN属于一种较为罕见的疾病,其高发年龄为60~70岁,其检出率逐渐上升<sup>[9]</sup>,其原因可能与影像学、免疫组化、超声内镜等技术的普及有关。其病因尚不清楚,可能与基因突变、细胞凋亡、神经递质、生长因子、胃肠激素、遗传等因素相关,患者因内分泌出现紊乱,进而诱发疾病<sup>[10]</sup>。NEN是一种异质性肿瘤,常见于胃肠道、胰腺及肺,其他具有内分泌功能的器官也可能出现此种疾病(如垂体、甲状腺等)<sup>[11-12]</sup>。GEP-NEN常以手术、抗增殖治疗为主,部分早期患者经治疗后可治愈,需要根据患者具体的情况,如肿瘤的位置、浸润深度、分级分期等具体情况选择合适的手术方式<sup>[13]</sup>。因此,其明确的诊断结果对病情的诊断、手术治疗以及预后效果都具有重要意义。

随着检测技术的发展,超声内镜被广泛应用于临床,该方式结合超声与内镜的双重优势,通过活检钳道插入微型超声探

表2 患者活检病理结果统计

类型	例数	比例(%)	
病变部位	胃肠	35	65.96
	胰腺	16	34.04
	肿瘤直径	<1.0cm	23
	1.0-2.0cm	5	10.64
	>2.0cm	19	40.43
淋巴结肿大	有	27	57.45
	无	20	42.55
超声回声	低回声	15	31.91
	中低回声	9	19.15
	中回声	10	21.28
	中高回声	7	14.89
	高回声	6	12.77
转移情况	有	31	65.96
	无	16	34.04
治疗方式	内镜处理	32	68.09
	手术处理	15	31.91

表3 免疫组化结果

部位	Syn染色阳性		Cga染色	
	阳性(%)	阴性(%)	阳性(%)	阴性(%)
胃肠	37(57.81)	6(9.38)	29(45.31)	14(21.88)
胰腺	18(28.13)	3(4.69)	13(20.31)	8(12.50)
总计	55(85.94)	9(14.06)	42(65.63)	22(34.38)

头,不仅能够发挥普通内镜的检查效果,还能将黏膜下的病变及其邻近器官的断层图像清晰地显示在屏幕上,对后续的诊断治疗起到指导作用<sup>[14]</sup>。内镜下,NEN多呈现为隆起状,或出现血管迂回、溃疡等<sup>[15]</sup>。G1级起病隐匿,且不具有症状,细致的内镜检查是提高病变检出率为有效<sup>[16]</sup>。虽然该病具有明显病理学特征,但与通常难以与其他病症相区分因此,需要进一步采用免疫组化等方式检查<sup>[17]</sup>。免疫组化又称免疫组织化学技术(immunohistochemistry)或免疫细胞化学技术,是利用利用抗体和抗原特异性原理,通过化学反应使标记抗体的显色剂(荧光素、酶、金属离子、同位素)显色来确定组织细胞内抗原(多肽和蛋白质),对其进行定位、定性及定量的研究,常用对于NEN的诊断<sup>[18]</sup>。Syn是一种膜蛋白,与突触结构和功能有关,几乎存在与所有中枢和外周神经系统中,并且在神经内分泌细胞中也有分布,可作为一种特异性标记物,用检测NEN的分布情况<sup>[19]</sup>。Syn

广泛存在与神经元的突触前囊泡中，均呈点状分布<sup>[20]</sup>。既往研究中<sup>[21]</sup>，常用神经元特异性烯醇化酶(NSE)作为标记物，但其敏感性高、特异性差，且其他细胞中也存在，因此其应用受限，需要进一步使用其他标记物进行判断，Syn是其中的一种全新的神经内分泌标记物，其产生不需要依赖神经内分泌颗粒的形成，因此有利于低分化NEN的诊断。CgA是一种酸性、亲水性分泌蛋白，位于神经内分泌细胞的嗜铬性颗粒内，半衰期较短，因此是评估整个神经内分泌系统活性的强有力指标，可作为诊断神经内分泌肿瘤的标记物<sup>[22-23]</sup>。当患者存在NEN症状时，其CgA水平升高，治疗后可观察到明显的降低<sup>[24]</sup>。因此，不仅可以作为诊断的标记物，还可以监测肿瘤的发展与转移情况，为预后效果提供预测。研究显示<sup>[25]</sup>，CgA可抑制肿瘤细胞生长及多瘤生长模式、增加肿瘤细胞凋亡抑制成纤维细胞黏附、聚集等，因此保持其水平稳定具有重要意义，但CgA在多数发生于结肠和阑尾的NET中不表达，低分化NEN中又常表现为阴性，因此需要与其他标记物联合使用<sup>[26]</sup>。Ki-67是一种核蛋白质，由Mki-67基因编码，可显示细胞的增殖活跃程度，在其增殖期均有表达，而细胞静止G0期则无表达，其指数的高低常与肿瘤分化、浸润、转移有关<sup>[27]</sup>。通常，良性肿瘤增殖在5%-10%之间，恶性肿瘤一般情况下>10%，Ki-67的增殖与肿瘤细胞的恶性程度相关<sup>[28]</sup>。相关研究报道<sup>[29]</sup>，Ki-67表达呈阳性的概率中男性更高，在NEN中呈高表达。但由于NEN的异质性，其计数经常受切片厚度、染色质量、显色强弱等因素影响。研究显示<sup>[30]</sup>，GEP-NEN的发病类型和部位有关，G1、G2多发生在肠道，而胰腺为特异性和功能性NET的多发区，且其预后与病理类型、远处转移和分期有关。G1预后最好，NEC和混合性腺神经内分泌癌预后最差。在NEN中，随着病情的严重程度升高，CgA阳性率逐渐下降，本次研究中，患者Syn阳性率85.94%、CgA阳性率为65.63%，与苏惠<sup>[31]</sup>等人的研究一致。此外，本组研究病理活检和免疫组化诊断后，确诊GEP-NEN的患者共49例，G1期患者占比为77.55%(38/49)，G2为22.45%，其诊断准确率为82.76%，提示两种检测同时使用具有较好的诊断效果。有关研究提示，由于NEN缺乏较为典型的临床表现，因此CgA、Syn和Ki-67是诊断NEN的必要项目，此外还有NSE、神经细胞黏附分子(CD56)等项目可以做进一步检测，具体选用情况应根据临床表征进行判断。GEP-NEN可发生于消化道的各个部位，患者的诊断需要结合血清、影像、内镜、病理学检查等内容综合分析，治疗也需要在多学科的基础上进行，因此，明确其病情的具体情况对患者的生存及预后具有显著意义。王鑫鑫等<sup>[32]</sup>学者曾在研究中指出，GEP-NEN患者体内的肿瘤标志物水平相较于健康人更高，通过将相关GEP-NEN标志物检查作为恶性肿瘤筛查的主要手段，再结合超声、内镜等诊断方式进行辅助诊断可以为临床治疗方案的制定提供更加科学有效的依据，最大程度保留胃肠胰功能，减少后续手术治疗造成的伤害。胃肠胰神经内分泌标记物对于诊断早期GEP-NEN发病部位、肿瘤分期和判断预后具有显著价值，但在临床实践中做好转化仍存在一定难度，因此在后期研究中需要进一步扩大样本量，延长实验周期来验证GEP-NEN与神经内分泌标记物之间的相关性。本次研究由于样本数量和观察时间有限，结果数据可能存在偏差，诊断结果也不足以代表所有患者情况，胃肠胰神经内分泌肿瘤最优诊断方式还需进一步实验与探索。

综上所述，活检病理和免疫组化在GEP-NEN的诊断与预后中具有重要作用，能够更加准确地判定病变程度与分期，可以将其作为临床诊断与鉴别GEP-NEN的首选方法。

### 参考文献

[1] Kohno Shuzo, Ikegami Masahiro, Ikegami Toru, et al. Risk factors associated with the development of metastases in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective analysis[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 11(1): 1287-1289.  
 [2] 李洁, 孙宇. 胰腺和胃肠道来源神经内分泌肿瘤分类—2018 IARC/WHO分类框架共识解读[J]. 肿瘤综合治疗杂志, 2018, 4(4): 16-20.  
 [3] 杨宗逸. 胃肠道神经内分泌肿瘤病理特征及其内镜治疗新进展[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(7): 191-192.

[4] Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(5): 683-690.  
 [5] 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): 3292-3329.  
 [6] Wincewicz A, Kowalik A, Zieba S, et al. Morphology with immunohistochemical and genetic profiling of high-grade neuroendocrine carcinoma of colon—a case report with review of literature[J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(2): 655-663.  
 [7] 中华医学会病理学分会消化疾病学组, 2020年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2020版)[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(1): 14-20.  
 [8] 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(10): 927-946.  
 [9] 戴广海, 千年松. 胃肠胰神经内分泌肿瘤多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 12(1): 51-52, 71.  
 [10] Jesinghaus M, Konukiewitz B, Keller G, et al. Colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinomas and neuroendocrine carcinomas are genetically closely related to colorectal adenocarcinomas[J]. Mod Pathol, 2017, 30(4): 610-619.  
 [11] 吴霜, 肖秀丽, 叶入裴, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的临床病理特点(附104例分析)[J]. 山东医药, 2017, 57(27): 76-79.  
 [12] 高凤婷, 黄文斌. 胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜表现及病理学特征[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(8): 876-880.  
 [13] 李勇, 王勇飞, 檀碧波, 等. 355例胃肠胰神经内分泌肿瘤的临床病理特征与生存分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(5): 426-431.  
 [14] Hu Tingju, Duan Rui, Zou Xiaohua, et al. Letter to the editor regarding: the effect of preoperative anxiety and pain sensitivity on preoperative hemodynamics, propofol consumption, and postoperative recovery and pain in endoscopic ultrasonography[J]. Pain and Therapy, 2021, 11(1): 1176-1180.  
 [15] 吕锋, 李建军, 冯其贞, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤的外科治疗进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 30(8): 1022-1024.  
 [16] 罗杰, 史艳芬. 胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断的困境与挑战[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(14): 996-999.  
 [17] 阮长龙, 孙泽群. 消化道神经内分泌肿瘤病理分级的危险因素分析[J]. 江苏医药, 2021, 47(12): 1250-1252.  
 [18] 袁冰, 谭海东, 祁志荣, 等. 173例胰腺神经内分泌肿瘤的临床特征及预后分析[J]. 中日友好医院学报, 2020, 34(1): 28-30.  
 [19] 周冰, 苏刚, 李斌, 等. 胃肠道神经内分泌肿瘤的影像学表现与病理分级[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(2): 127-132.  
 [20] 林晓花, 谢忠, 杨子恒, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的治疗进展[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(7): 196-198.  
 [21] 何淑蓉, 崔娣, 官环, 等. 以Ki-67阳性指数行胰腺神经内分泌肿瘤细针穿刺细胞学分级及其与组织学分级的比较[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(6): 393-399.  
 [22] 张梦, 石晓丹, 赵萍, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤405例的临床病理特征及其诊治分析[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(12): 816-821.  
 [23] Tanja Luescher, Jonas Mueller, Cyril Isenschmid, et al. Neuron-specific enolase (NSE) improves clinical risk scores for prediction of neurological outcome and death in cardiac arrest patients: results from a prospective trial[J]. Resuscitation, 2019, 142(7): 1326-1328.  
 [24] 林观生, 赵文良, 陈炳叶, 等. 无功能性胰腺神经内分泌癌的CT诊断及临床分析[J]. 海南医学, 2018, 29(9): 1247-1249.  
 [25] Malczewska Anna, Kidd Mark, Kos-Kudła Beata, et al. An assessment of circulating chromogranin A as a biomarker of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. Neuroendocrinology, 2020, 110(3-4): 1142-1145.  
 [26] 刘童童, 蒋力明. 胃肠道神经内分泌肿瘤影像学诊断及研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(5): 634-637.  
 [27] Cheng Q, Miao H, Cheng J, et al. Differences in tumour heterogeneity based on dynamic contrast-enhanced MRI between tumour and peritumoural stroma for predicting Ki-67 status of invasive ductal carcinoma[J]. Clinical Radiology, 2021, 76(6): 231-234.  
 [28] 郑奎. 内镜活检下胃肠道神经内分泌肿瘤的临床病理学分析[J]. 中国现代医药杂志, 2021, 23(7): 81-83.  
 [29] Wincewicz A, Kowalik A, Zieba S, et al. Morphology with immunohistochemical and genetic profiling of high-grade neuroendocrine carcinoma of colon—a case report with review of literature[J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(2): 655-663.  
 [30] 李宁宁, 孙文勇. 胰腺神经内分泌肿瘤的临床病理特征分析[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(1): 122-124.  
 [31] 苏惠, 李娜. 167例胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜表现及病理特征回顾性分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(4): 405-409.  
 [32] 王鑫鑫, 王金庆, 张朋, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床特点及预后[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(5): 348-351.

(收稿日期: 2023-02-25)  
 (校对编辑: 韩敏求)