

· 论著 ·

阑尾神经内分泌肿瘤的诊治进展

北京大学深圳医院消化内科 (广东 深圳 518036)

江丹玲

【关键词】阑尾神经内分泌肿瘤; 诊断; 治疗

【中图分类号】R735.3+6

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.02.043

阑尾神经内分泌肿瘤(Appendiceal neuroendocrine neoplasms, ANENs), 是恶性程度较低的APUD(amine precursor uptake and decarboxylation), 约占阑尾原发肿瘤43%~57%^[1-2], 占有阑尾手术的0.2%~2.3%。然而其总体发病率低(约为0.15~0.6/10万^[2-3]), 临床表现特异性低, 多数为阑尾手术后病理偶然发现, 女性更为常见, 近年来其发病率有逐渐升高趋势。早期ANENs的总体预后好, 5年生存率可达95%~100%, 然而有远处转移的进展期预后差, 其5年生存率仅有12%~28%^[2], 其总体5年生存率可达70%~85%^[4]。本文就其临床表现、诊断、危险程度分层、手术治疗、药物治疗及随访进行阐述。

1 临床表现

超过50%的阑尾神经内分泌肿瘤是通过阑尾手术后病理偶然发现的, 约27%合并局部淋巴结转移, 8.5%伴有远处转移^[5]。合并局部广泛病变及远处转移的患者可能会出现类似占位效应, 如腹痛、肠梗阻等。在ANENs中类癌综合征非常罕见, 多发生在有远处转移的患者中, 应注意排除原发小肠NEN。由于肿瘤的体积与远处转移关系密切, 早期发现能明显改善预后。对肿瘤直径小于1cm的远处转移率为2%; 肿瘤直径大于1cm小于2cm的远处转移率为50%; 肿瘤直径大于2cm的远处转移率可达80%~90%^[6]。

2 诊断

2.1 影像学

目的是发现原发病灶、测量肿瘤大

小及转移情况、评估治疗效果。由于大多数阑尾神经内分泌肿瘤为术后病理确诊, 术内在怀疑合并小肠病变时应完善小肠CT造影或磁共振小肠造影明确肿瘤定位、局部浸润程度、淋巴结及肝脏转移情况。对于肿瘤直径小于1cm, 切缘为R0, 无需进行术后影像学随访。对于肿瘤直径大于1cm, 小于2cm, 切缘为R0, 术后可考虑腹部CT\MRI排除局部淋巴结浸润或远处转移。对于肿瘤直径大于2cm, 肿瘤浸润到阑尾系膜或血管浸润, 术后应常规进行腹部CT\MRI或同位素造影(包括生长抑素受体显像及Ga68-PET/CT)^[7]。经腹超声作为无创的影像学成像可用于检测局部阑尾神经内分泌肿瘤及评估肝转移病灶, 但取决于操作者的经验, 不推荐用于评估。阑尾神经内分泌肿瘤大部分分布在阑尾中部及尖部, 常规肠镜敏感性不高, 不推荐用于评估病情, 但可用来筛查是否合并结直肠肿瘤。

2.2 实验室检查 嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)的浓度可作为阑尾内分泌肿瘤的肿瘤标记物之一, 跟小肠神经内分泌肿瘤中的应用一样, 其敏感性强, 特异性较差, CgA的浓度越高, 提示肿瘤负荷更重。CgA浓度的明显升高(超过1000ng/mL)提示预后不良^[8]。尿液5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)在合并类癌综合征的患者可用于诊断及随访, 其敏感性及特异性分别为70%及90%。当尿液5-羟吲哚乙酸浓度偏低时可考虑检测血清5-羟色胺浓度^[9]。但由于阑尾神经内分泌肿瘤合并类癌综合征非常罕见, 应注意排除小肠来源NEN, 以上指标在诊断ANENs中仅可作为参考, 其在评估疗效及复发中的作用仍需进一步研究^[10]。

2.3 病理 由于其临床表现特异性低, 大部分患者为术后病理诊断, 因此其病理诊断非常重

作者简介: 江丹玲, 女, 主治医师, 主要研究方向: 神经内分泌肿瘤

通讯作者: 江丹玲

要。根据2010年WHO神经内分泌肿瘤分型^[11], 阑尾神经内分泌肿瘤科分为高分化神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine neoplasms, MEN)、混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinoma, MANEC)以及神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC), 其中高分化神经内分泌肿瘤包括肠嗜铬细胞MEN(Enterochromaffin cell MEN, EC cell MEN)、肠胰高血糖素细胞MEN(L cell NENs)及管状MEN(Tubular carcinoid)。MEN大体上呈现灰黄色、质硬、无包膜, 一般为膨胀式生长。其中肠嗜铬细胞MEN最为常见, 能分泌5-羟色胺及P物质等, 细胞排列成巢状结构浸润粘膜层, 有血管侵袭性, 但累及淋巴结或远处转移少见; L细胞MEN较为罕见, 呈梁状生长, 能分泌胰高血糖素样多肽, 肿瘤体积小(约2~3mm); 管状MEN多见于青年人(平均年龄29岁), 呈腺泡样生长, 能分泌胰高血糖素、5-羟色胺等物质。MANEC包括杯状细胞类癌((goblet cell carcinoids, GCC), 单纯GCC罕见, 多合并浸润型腺癌, 因此称为MANEC, 大体上呈白色、体积较大(直径1~5cm, 平均2cm), 多见于中年人(平均年龄52岁), 可为浸润型生长, 常侵犯到粘膜下层, 能分泌5-羟色胺、生长抑素及癌胚抗原。NEC包括小细胞NEC, 非常罕见, 常为另一个肿瘤的伴发表现。

ANENs根据其核分裂数、Ki-67增值指数、病理形态学特征可分为G1级(Ki-67 $\leq$ 2%, 核分裂数 $<2/10$ HPF)、G2级(Ki-67 3~20%, 核分裂数 2~20/10HPF)、G3级(Ki-67 $>20\%$, 核分裂数 $>20/10$ HPF)。G2级被认为有更高的复发及转移的风险。G3级的阑尾神经内分泌肿瘤非常罕见, 应注意排除混合性腺神经内分泌癌^[12]。

3 危险分层

3.1 肿瘤体积 肿瘤直径小于1cm的阑尾内分泌肿瘤, 行单纯的阑尾切除术后无论成人还是小孩, 其长期生存率几乎可达100%^[13]。肿瘤直径大于1cm, 但小于2cm(占有阑尾神经内分泌肿瘤的5%~25%)被认为有转移的低风险, 尤其在肿瘤直径大于1.5cm时^[14]。肿瘤直径大于2cm非常罕见(小于10%), 有40%的远处转移风险, 因此扩大手术切除范围及长期随访是非常重要的。当肿瘤浸润到腹膜或周围组织、淋巴结甚至远处转移时, 就不再认为是一个局限的病变, 由于其预后欠佳, 需要进行全身系统的评估^[5]。

3.2 位置 由于阑尾内分泌肿瘤起源于阑尾的粘膜固有层或粘膜下层的上皮神经内分泌细胞, 而阑尾尖部含有最丰富的上皮神经内分泌细胞, 此类细胞数量在婴幼儿期少, 随着时间增加而增长。由于其起源的单一性, 与小肠NENs的多源性相比, 其临床病程相对较好^[15]。大约75%的阑尾神经内分泌肿瘤分布在阑尾尖部, 大约15%分布在阑尾中部, 只有小于10%分布在阑尾基底部。靠近基底部的肿瘤可能存在肿瘤手术切除不完整, 导致局部复发及远处转移的风险增加^[16]。

3.3 浸润程度 有近20%的成人及40%的儿童有阑尾系膜浸润, 提示有更高风险的血管及淋巴系统累及, 浸润深度大于3mm提示疾病的恶性程度较高, 该类患者应进行时间更长、频率更频繁的随访。然而, 阑尾浆膜的浸润与预后相关性不强^[17]。

4 外科手术

单纯的阑尾切除术及右半结肠切除术是阑尾神经内分泌肿瘤的两种主要手术方式。由于其临床表现特异性低, 常为阑尾手术中或术后病理发现, 应根据患者的具体情况决定手术方式。当肿瘤直径小于1cm、位于阑尾尖部且切缘为R0, 单纯的阑尾切除被认为是有效的。当ANENs合并以下情况时, 应在衡量手术并发症的基础上考虑行右半结肠切除术: 肿瘤直径大于1cm、位置位于阑尾基底部、肿瘤切缘阳性、病理分级为G2级或G3级、浸润阑尾系膜超过3mm、有血管或淋巴管浸润, 以及无法评估或不确定肿瘤的切除情况^[18-19]。当合并有肝转移病灶时, 需行右半结肠切除术的同时通过手术或非手术方法移除转移病灶。在合并多发转移灶的患者中, 应考虑行转移病灶的姑息切除术(包括手术切除、肿瘤热治疗、化疗栓塞等)。在行同位素造影排除其他远处转移病灶的基础上, 结合患者的实际情况可考虑肝移植治疗。MANEC及NEC均应按照腺癌分期及处理^[20-22]。

5 药物治疗

目前的药物治疗包括生物治疗及化疗。其中最常见的生物治疗药物为生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSA), 包括兰瑞肽、奥曲肽等, 通过与肿瘤细胞表面的生长抑素受体结合, 达到抑制激素分泌及肿瘤细胞生长的作用, 也可通过调节血管内皮生长因

子等的表达,减少新生血管,间接抑制肿瘤生长。SSA目前被广泛用于功能性神经内分泌肿瘤及类癌危象的症状治疗,也可以用于抑制非功能性神经内分泌肿瘤的生长^[23-24]。由于化疗的疗效不确切,目前不推荐用于G1或G2级的肿瘤,而对于G3级肿瘤可考虑以铂类为基础的化疗^[25]。近期的研究表明,对于晚期的神经内分泌肿瘤应用靶向治疗(依维莫斯)治疗,可明显延长患者的中位无病进展生存期。

6 随 访

对于肿瘤直径小于1cm的阑尾神经内分泌肿瘤,单纯的阑尾切除术后无需常规随访。对于直径大于1cm的肿瘤行右半结肠切除术,且术后病理没有淋巴结累及或残留病灶也无需常规随访^[26]。对于肿瘤大于2cm或合并淋巴结累及、局部广泛病变及远处转移的患者无论手术方式均需长期随访。对于肿瘤大于1cm,小于2cm,有危险因素但由于各种原因未行右半结肠切除的情况,需行长期随访。随访周期为术后半年、1年进行随访,此后每年随访一次^[27]。随访的内容包括血清学及影像学。患者应每年进行嗜铬粒蛋白A的浓度检测,但其提示疾病复发的敏感性及其特异性仍不明确。术后影像学随访,由于ANENs患者年龄较小,考虑到CT的辐射量,对需长期随访的患者可考虑使用MRI评估。

阑尾神经内分泌肿瘤发生率低,但预后良好,其诊断主要依靠术后病理。治疗可选择单纯的阑尾切除术或右半结肠切除术。当肿瘤直径大于2cm或合并有如阑尾系膜侵犯等危险因素时应考虑行右半结肠切除术。目前具体的手术方式需结合其年龄、病理分型、术后并发症等因素做综合判断。具体的随访策略也有争议。低危的患者如切缘为R0的患者无需进行术后随访。高危的患者如切缘为R1或未行右半结肠切除术的患者,应常规每年检测嗜铬粒蛋白A浓度及行MRI检查排除局部复发及远处转移。

参考文献

- [1] C.Hsu,A.Rashid,Y.Xing,et al.Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: importance of histologic subtype[J]. J Surg Oncol,2013,107(2):136-143.
- [2] J.C.Yao,M.Hassan,A.Phan,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.
- [3] P.F.Quaadvlieg,O.Visser,C.B.Lamers,et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients[J].Ann Oncol,2001,12(9):1295-1300.
- [4] C.S.Landry,C.Woodall,C.R.Scoggins,et al. Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system[J].Arch Surg,2008,143(7):664-670,670.
- [5] U.F.Pape,A.Perren,B. Niederle,et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas[J].Neuroendocrinology,2012,95(2):135-156.
- [6] T.Bednarczuk,M.Bolanowski,A. Zemczak,et al.Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)[J].Endokrynol Pol,2017,68(2):223-236.
- [7] P.J.Pickhardt,A.D.Levy,CA Jr Rohrmann,et al.Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation[J]. Radiographics,2003,23(3):645-662.
- [8] M.Bolanowski,B.Kos-Kudla.[Diagnostic and therapeutic opportunities in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system][J].Postepy Hig Med Dosw (Online),2005,59:48-55.
- [9] G.Kanakakis,G.Kaltsas.Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours(GEP-NETs)[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol,2012,26(6):791-802.
- [10] D.O'Toole,A.Grossman,D.Gross,et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers[J].Neuroendocrinology,2009,90(2):194-202.
- [11] Arnold R.Capella C.Klimstra DS.WHO Classification of Tumours of the Digestive System: (4th Revised edition)[J].Lyon, IARC,2010,211-212.
- [12] D.S.Klimstra,I.R.Modlin,D.Coppola et al.The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems[J].Pancreas,2010,39(6):707-712.
- [13] J.J.Van Gompel,E.Stoddard,H.Chen.Incidental carcinoid tumors of the appendix: do they affect presentation or prognosis[J].Int Surg,2007,92(6):331-334.
- [14] C.Hsu,A.Rashid,Y.Xing,et al.Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: importance of histologic subtype[J].J Surg Oncol,2013,107(2):136-143.
- [15] M.Lundqvist,E. Wilander.Subepithelial neuroendocrine cells and carcinoid tumours of the human small intestine and appendix.A comparative immunohistochemical study with regard to serotonin, neuron-specific enolase and S-100 protein reactivity[J].J Pathol,1986,148(2):141-147.
- [16] C.G.Moertel,L.H.Weiland,D.M.Nagorney,et al.Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis[J].N Engl J Med,1987,317(27):1699-1701.
- [17] G.Rindi,G.Kloppel,A.Couvelard,et al.TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors:a consensus proposal including a grading system[J]. Virchows Arch,2007,451(4):757-762.
- [18] S.S.Groth,B.A.Virnig,W.B.Al-Refaie,et al.Appendiceal carcinoid

- carcinoid tumors: Predictors of lymph node metastasis and the impact of right hemicolectomy on survival[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(1): 39–45.
- [19] K.I. Alexandraki, J. Griniatsos, K.I. Bramis, et al. Clinical value of right hemicolectomy for appendiceal carcinoids using pathologic criteria[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(4): 255–259.
- [20] R. Shapiro, S. Eldar, E. Sadot, et al. Appendiceal carcinoid at a large tertiary center: pathologic findings and long-term follow-up evaluation[J]. *Am J Surg*, 2011, 201(6): 805–808.
- [21] K.I. Alexandraki, J. Griniatsos, K.I. Bramis, et al. Clinical value of right hemicolectomy for appendiceal carcinoids using pathologic criteria[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(4): 255–259.
- [22] L. Henderson, C. Fehily, S. Folaranmi, et al. Management and outcome of neuroendocrine tumours of the appendix—a two centre UK experience[J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49(10): 1513–1517.
- [23] M. Cives, J. Strosberg. The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors[J]. *Drugs*, 2015, 75(8): 847–858.
- [24] T. Aparicio, M. Ducreux, E. Baudin, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(8): 1014–1019.
- [25] G. Kaltsas, J.J. Mukherjee, P.N. Plowman, et al. The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 55(5): 575–587.
- [26] S.E. Murray, R.V. Lloyd, R.S. Sippel, et al. Postoperative surveillance of small appendiceal carcinoid tumors[J]. *Am J Surg*, 2014, 207(3): 342–345, 345.
- [27] J.K. Ramage, W.W. De Herder, Fave G. Delle, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 139–143.

【收稿日期】2018–10–08

(上接第60页)

还有有研究显示, TGF- β 1可经特殊的传导通路直接参与肾小球上皮细胞纤维化病变过程, 这都提示TGF- β 1与糖尿病的发生与进展间具有相当密切的联系^[8]。本研究中经Logistic分析得出, TGF- β 1与早期DN存在独立相关性, 可作为监测早期DN的有效指标之一。

综上所述, 血清Hcy、VEGF、TGF- β 1水平高异常均是早期DN的独立危险因素, 可作为预测早期DN的有效标志物。

参考文献

- [1] 袁捷, 杜彦丽, 王肃. 2型糖尿病患者血清 Hcy、CysC、VEGF水平与微血管病变的关系[J]. *山东医药*, 2015, 55(21): 86–87.
- [2] 刘倩, 王彦, 胡三强, 等. 血清Hcy、Cys C联合尿足细胞检测对2型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. *山东医药*, 2017, 57(14): 65–67.

- [3] 郭文荣, 李兴. 糖尿病肾病与ADPN、TGF- β 1、Collagen IV、ICAM-1关系的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(6): 170–173.
- [4] 张向伟, 柳红芳, 崔赵丽, 等. 早期和临床期糖尿病肾脏病患者血清MGO、APN、VEGF水平变化的临床研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(4): 316–319.
- [5] 邵滢, 吕川, 马小羽, 等. 不同尿白蛋白排泄率2型糖尿病患者血清HIF-1 α 、VEGF、vWf、IGF-1、25(OH)D3水平及其相互关系研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(16): 1961–1967.
- [6] 张向伟, 柳红芳, 崔赵丽, 等. 早期和临床期糖尿病肾脏病患者血清MGO、APN、VEGF水平变化的临床研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(4): 316–319.
- [7] 霍亚杰, 温玉洁, 刘陶文, 等. 血清Ang/Tie2、VEGF在糖尿病肾病病情评估中的应用价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(4): 508–511.
- [8] 牟新, 刘颖慧, 周迪夷, 等. 基于TGF- β 1基因T869C中CC/CT基因型糖尿病肾病患者危险因素生存分析[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(10): 1567–1569.

【收稿日期】2018–01–12