

CT 评估胃肠道神经内分泌瘤预后的价值分析

张士朋, 陈乃刚, 王彦润, 俱京涛, 吕英刚

【摘要】 目的:探究 CT 评估胃肠道神经内分泌瘤(GI-NEN)预后的价值。**方法:**分析本院 5 年来 GI-NEN 患者的病理、CT、随访结果等临床资料,建立 ROC 曲线分析各计量资料评估 GI-NEN 预后的最佳诊断值,Log-rank 和 COX 多因素回归分析影响 GI-NEN 预后的危险因素。**结果:**共纳入有 CT 表现的患者 48 例,2 年内有 22 例发生终点事件;肿瘤长径,肿瘤体积,T 分期,M 分期对 GI-NEN 预后有影响($P<0.05$);肿瘤 T 分期和 M 分期是影响 GI-NEN 预后的独立影响因素($P<0.05$)。**结论:**CT 观察 T 分期和 M 分期有助于评估 GI-NEN 的预后。

【关键词】 胃肠道神经内分泌瘤; 体层摄影术,X 线计算机; 预后; 病理学

【中图分类号】 R735; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)05-0459-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.05.004

CT evaluation of the prognosis of gastrointestinal neuroendocrine neoplasm ZHANG Shi-peng, CHEN Nai-gang, WANG Yan-run, et al. Department of Radiology, Beijing fangshan Traditional Medical Hospital, Beijing 102400, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to evaluate the value of CT on the prognosis of gastrointestinal neuroendocrine neoplasm (GI-NEN). **Methods:** Clinical data, CT images, and follow-up results of 48 patients with GI-NEN were retrospectively analyzed. The ROC curve was established to analyze the optimal diagnostic value of the measurement data on the prognosis of GI-NEN; Log-rank and COX multivariate regression were used to analyze the risk factors affecting the prognosis. **Results:** Age, gender, tumor morphology, cystic degeneration, necrosis or ulceration, and N-staging had no significant difference on the prognosis of GI-NEN ($P>0.05$). Tumor volume, tumor length, pathologic grading, T-staging and M-staging had significant difference ($P<0.05$). Further multivariate COX regression analysis was performed on the single factor with significant statistical difference. The results showed that tumor size and tumor volume was not of significant difference on the prognosis ($P>0.05$). T-staging and M-staging were independent factors affecting the prognosis of GI-NEN ($P=0.038$ and 0.048 , respectively). **Conclusions:** CT-based T-staging and M-staging help to evaluate the prognosis of GI-NEN.

【Key words】 Gastrointestinal neuroendocrine neoplasm; Tomography, X-ray computed; Prognosis; Pathology

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤^[1]。其中,胃肠道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasm, GI-NEN)所占比例最大,约占 55%~75%^[2],且发病率逐年升高^[3,4]。GI-NEN 一般无典型的临床症状及体征,大部分依靠胃镜病理和术后病理才能发现。目前国内外研究一致

认为 GE-NEN 的影像学特征具有一定的特异性且可以预测肿瘤的病理分级^[5,6],另有研究证实 GI-NEN 的肿瘤病理分级与患者预后相关^[7]。然而目前针对 CT 评估 GE-NEN 预后的研究较少,其临床应用价值尚不明确。本研究通过分析经病理证实的 GI-NEN 患者的 CT 影像资料,探讨利用 CT 评估 GI-NEN 预后的可能性,以为患者提供精准和个体化的治疗方案,改善预后。

作者单位:102400 北京,北京市房山区中医医院影像科(张士朋、陈乃刚、王彦润、俱京涛);056038 河北,河北工程大学(吕英刚)

作者简介:张士朋(1973),男,北京人,副主任医师,主要从事腹部 CT 诊断工作。

基金项目:河北省 2011 医学科学研究重点课题计划(20110157)

材料与方法

1. 病例资料

收集本院 2010 年 1 月—2015 年 1 月经术后病理证实为 GI-NEN 的患者共 48 例,其中男 28 例,女 20

例。入组标准:①存有术后病理标本,且根据 2010 年的 WHO 标准^[8]进行过 KiG67 或核分裂象的计数,并进行病理分级;②基本状况、检查检验结果、病程记录等临床资料完整;③接受术后随访,且有确切的随访记录;④精神状态良好,生命体征平稳,能配合研究者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤或严重疾病;②病理特征不典型。本研究经医院伦理委员会批准,所有入选患者了解研究目的并签署知情同意书。48 例患者平均年龄为(60.82±10.22)岁,有临床症状的有 40 例(83.33%),主要临床表现为腹痛、腹胀、腹泻、便秘、排便习惯改变、消化道出血等消化系统症状,临床表现无特异性。

2. 检查方法

48 例患者术前均行胃肠道 CT 平扫和多期增强扫描(GE Light speed VCT 64 排螺旋 CT,层厚 0.625 mm,层间距 0.5 mm,矩阵 256×256),增强扫描采用非离子型对比剂优维显(370 mg I/mL)。动脉期、门脉期、延迟期分别于注射对比剂后 25 s、50~60 s、120 s 开始扫描。

3. 图像分析

获取图像后,由 2 位专业的影像科医生采用盲法进行阅片,当 2 人意见不一致时,经协商达成一致。观察指标包括强化程度、形态、肿瘤长径、肿瘤体积、是否囊变、坏死或溃疡、TNM 分期等。

4. 病理分析方法

以病理结果作为诊断 GI-NEN 的金标准。术中或胃、肠镜下大体可见:消化道壁内宽基底肿物,呈结节状或扁平丘状;消化道粘膜通常完整,肿瘤较大者可有溃疡;质地硬,活动度差,无包膜;多位于粘膜下层,可侵及浆膜层。肿瘤病理标本镜下可见:中等大小圆形或卵圆形细胞,轻度异形,呈巢样、腺管样或菊团样排列;细胞质丰富,核染色深,核分裂象少见;间质增生,血管丰富;免疫组织染色化学标记示细胞向上皮和神经内分泌双向分化^[8]。

根据增殖指数(KiG67)和核分裂象数将 GI-NEN 分为 G1、G2 和 G3 共三级。G1 和 G2 级为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET),G3 级为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)^[9]。混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinoma, MANEC),病理表现为腺癌细胞与神经内分泌肿瘤细胞至少各占 30%,根据其生物学特点,归为 NEC^[9]。

5. 随访

对所有参与研究的 48 例患者进行为期 2 年的随访,首次随访为治疗结束后 3 个月,之后每隔 3 个月电话随访一次。终点事件定义为:患者随访期间发生不良预后事件,包括患者 GI-NEN 肿瘤复发、分期上升、

出现其它器官转移和因肿瘤及其并发症导致死亡。患者拒绝访问、中途退出、死于其他与研究无关的原因定义为失访。终点总生存期(overall survival, OS)为患者从病理确诊到死亡日期或随访截止时间。

6. 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。年龄、肿块长度、体积等计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以频数表示;计量资料的组间比较采用 *t* 检验,计数资料的组间比较采用卡方检验。通过 Kaplan-Meier 法生存曲线分析患者的预后情况,建立受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标评估 GI-NEN 预后的最佳诊断值。利用 log-rank 和 COX 回归分析影响 GI-NEN 预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. GI-NEN 患者 CT 表现

48 例 GI-NEN 患者中,3 例常规轴面 CT 未发现异常,但三维多平面重建发现肠壁扁丘状增厚。肿瘤发生部位为胃部 5 例,回肠 3 例,结肠 7 例,直肠 38 例。病理结果为 NET 23 例,NEC 25 例;肿瘤长径为(2.02±0.79) cm,肿瘤体积为(5.25±1.58) cm³;肿块形态有肿块型和浸润型,可伴囊变、坏死或溃疡,也可有周围组织浸润和淋巴结转移;GI-NEN 血供丰富,增强扫描可见强化(图 1)。

48 例患者的 CT 分期与病理类型的相关性分析见表 1。GI-NEN 的影像学分期与肿瘤病理类型之间存在相关性:T 分期在 NEC 与 NET 患者间差异有统计学意义($P < 0.05$),而 M、N 分期在 NEC 与 NET 患者间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 CT 分期与病理分级的相关性

CT 分期	病理分级		χ^2 值	P 值
	NET 组	NEC 组		
肿瘤浸润层次			27.11	0.000
T1	12	0		
T2	4	3		
T3	7	7		
T4	0	15		
淋巴结转移			0.139	0.709
N0	8	10		
N1	15	15		
远处转移			0.001	0.971
M0	13	14		
M1	10	11		

2. 影响 GE-NEN 预后的因素分析

随访结束时,26 例患者生存状况良好,22 例出现了终点事件,其中肿瘤复发 7 例,分期上升 4 例,死亡 11 例。根据全体患者生存状况绘制生存曲线(图 2)。将可能影响疾病预后的影响因素(基线资料、CT 征

象)逐个纳入 Log-rank 检验中进行单因素分析,计量资料分组的最佳诊断点通过 ROC 曲线确定(图 3,表 2),结果显示年龄、性别、肿瘤形态、是否囊变、坏死或溃疡、N 分期对 GI-NEN 预后无显著影响($P>0.05$);肿瘤体积、肿瘤长径、病理分级、T 分期、M 分期对 GI-NEN 预后有影响,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

表 2 评估 GI-NEN 预后的计量资料 ROC 曲线分析结果

指标	曲线下面积	最佳诊断点	敏感度	特异度
年龄(岁)	0.557	56	0.727	0.500
肿瘤长径(cm)	0.589	2.5	0.364	0.923
肿瘤体积(cm ³)	0.743	4.70	0.773	0.615
T 分期	0.749	>2	0.818	0.577

表 3 患者预后不良因素的 Log-rank 检验

因素	2 年内是否发生终点事件			χ^2 值	P 值
	是 (例)	否 (例)	终点事件 发生率(%)		
年龄				2.381	0.123
≥57 岁	16	13	55.2		
<57 岁	6	13	31.6		
性别				2.750	0.097
男	10	18	35.71		
女	12	8	60.00		
症状				0.006	0.937
无	4	4	50.0		
有	18	22	45.0		
病理				6.936	0.008
NET	6	17	27.3		
NEC	16	9	64.0		
肿瘤形态				0.248	0.619
肿块型	10	15	40.0		
浸润型	12	11	52.2		
肿瘤长径				4.375	0.036
≥2.55cm	8	2	80.0		
<2.55cm	14	24	36.8		
肿瘤体积				6.414	0.011
≥4.70cm ³	17	10	63.0		
<4.70cm ³	5	16	23.8		
囊变、坏死或溃疡				2.822	0.093
无	8	17	32.00		
有	14	9	60.9		
T 分期				8.331	0.004
T1~2	4	15	21.1		
T3~4	18	11	62.1		
M 分期				4.308	0.038
M0	9	18	33.3		
M1	13	8	61.9		
N 分期				2.962	0.085
N0	11	7	61.1		
N1	11	19	36.7		

3. 影响 GE-NEN 预后的多因素分析

对单因素分析存在统计学差异的因素行进一步的多因素 COX 回归分析,结果显示肿瘤长径、肿瘤体积在多因素 COX 回归分析中对患者预后的影响不明显($P>0.05$);T 分期($P=0.038$)和 M 分期($P=0.048$)是影响预后的独立影响因素(表 4)。

讨 论

GI-NEN 是一组具有显著异质性的肿瘤,具有遍布全身、惰性生长、恶性程度差异大、易侵袭和转移等生物学特性^[10,11]。GI-NEN 患者早期常无特殊症状^[12],临床确诊和预后评估主要依赖术后的病理学检查,给术前治疗方案的选择和患者预后评估带来困难^[13]。

早期 GI-NEN 患者的症状以无特异性的消化道症状为主,只有少数功能性的 GI-NEN 可能引起神经内分泌肿瘤综合征,如脸红和憋喘等^[13],本研究中患者症状均不典型,未发现有神经内分泌肿瘤综合征的病例,因此临床上仅凭症状和体征较难判定 GI-NEN 的分期和病程发展。

GI-NEN 的主要 CT 征象为肠壁局限性增厚和肿块形成,本研究中病例的 CT 征象与既往研究基本相符。相关研究 Meta 分析结果显示 GI-NEN 以小肠和直肠发病多见^[14],而本研究中发病于直肠的患者最多,发病于小肠的较少,可能与样本量不足或种族差异有关^[15]。肿瘤的 T 分期与病理分级相关,恶性程度高的肿瘤浸润层次更深;而 M、N 分期与病理分级无相关性,即某些偏良性的肿瘤亦可发生淋巴结转移。

蒙珍琦等^[16]对 119 例患者进行随访,得到 GI-NEN 的 1 年生存率为 83.9%,3 年生存率为 64.2%。本研究随访周期为 2 年,随访周期内 45.83%(22/48)的患者出现了终点事件,病死率为 22.92%(11/48),生存率为 77.08%(37/48),与既往较大样本的研究结果基本相符。

NEN 的恶性程度主要取决于肿瘤的大小,浸润深度及组织学分化程度;当肿瘤直径≥2 cm 时,50%可出现转移,当瘤体浸润至固有肌层时,转移风险明显增高,预后较差^[12]。本研究通过 Log-rank 检验得出病

表 4 患者预后影响因素的 Cox 回归分析结果

指标	B	SE	Wald	P 值	RR	95.0% CI	
						下限	上限
肿瘤长径(<2.55cm=0,≥2.55cm=1)	0.455	0.463	0.966	0.326	1.575	0.636	3.901
肿瘤体积(<4.70cm ³ =0,≥4.70cm ³ =1)	0.475	0.562	0.714	0.398	1.608	0.535	4.834
T 分期(T1-2=0,T3-4=1)	1.418	0.685	4.284	0.038	4.131	1.078	15.825
M 分期(M0=0,M1=1)	0.886	0.448	3.904	0.048	2.424	1.007	5.835

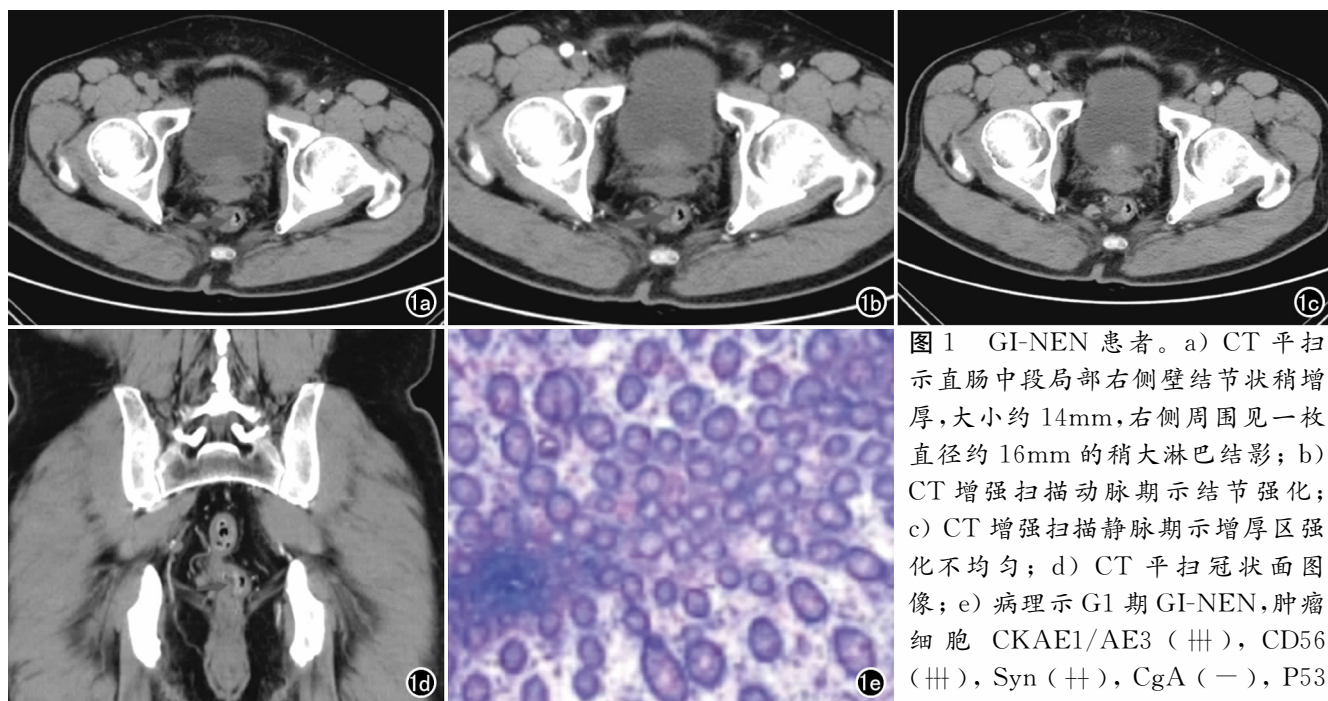


图 1 GI-NEN 患者。a) CT 平扫示直肠中段局部右侧壁结节状稍增厚, 大小约 14mm, 右侧周围见一枚直径约 16mm 的稍大淋巴结影; b) CT 增强扫描动脉期示结节强化; c) CT 增强扫描静脉期示增厚区强化不均匀; d) CT 平扫冠状面图像; e) 病理示 G1 期 GI-NEN, 肿瘤细胞 CKAE1/AE3 (++) , CD56 (++) , Syn (++) , CgA (-) , P53 (+) , Ki67 标记指数小于 2%。

理分级、肿瘤体积、肿瘤长径、T 分期、M 分期对 GI-NEN 的预后有影响。通过 ROC 曲线的约登指数得出肿瘤长径评估预后不良的最佳截点为 2.5 cm, 即肿瘤长径 ≥ 2.5 cm 的患者预后不良的可能性较大; T3、T4 分期也提示预后不良, 即肿瘤浸透固有肌层、达粘膜下层或侵及周围器官时, 预后不良。结合既往研究笔者分析不良预后可能与转移风险相关。

通过 COX 回归分析进一步得出 CT 征象中的肿瘤 T 分期和 M 分期是患者预后的独立危险因素, 而肿瘤体积及肿瘤长径对患者预后的影响不明显。结合病理结果进行分析, T 分期对预后的预测价值可能与

GI-NEN 的病理分级有关, 即存在部分恶性程度低的 NET, 虽然仅侵及浅表层次, 但受累面积广; 同样存在恶性程度高的 NEC, 虽然浸润层次深, 且侵及周围组织, 但受累面积小^[17]。因此, 通过 CT 获得的肿瘤 T、M 分期能更好地评估 GI-NEN 的预后。这提示临床和影像科医生应及时发现 CT 提示可能存在的危险因素, 及时制定相应的治疗方案, 以延长患者生存期, 提高生存质量。

本研究存在以下不足: 由于 GI-NEN 的发病率较低, 本研究搜集的病例数较少, 且缺乏功能性 GI-NEN 的病例资料; 另外, CT 作为一种放射性的检查方法,

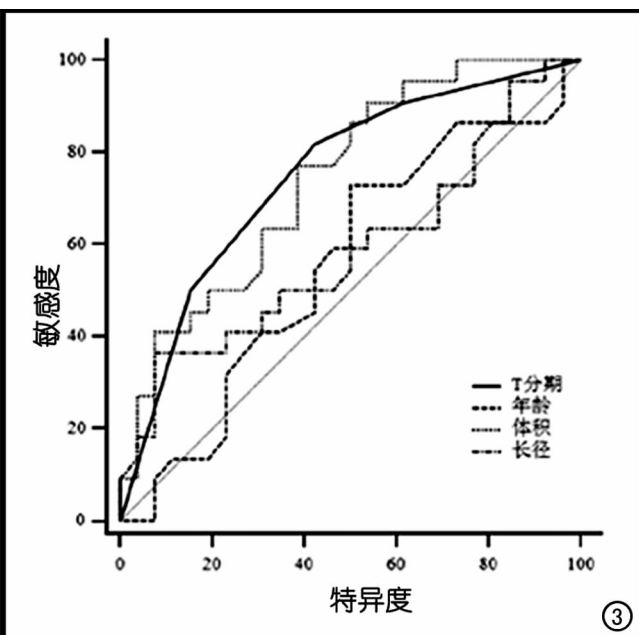
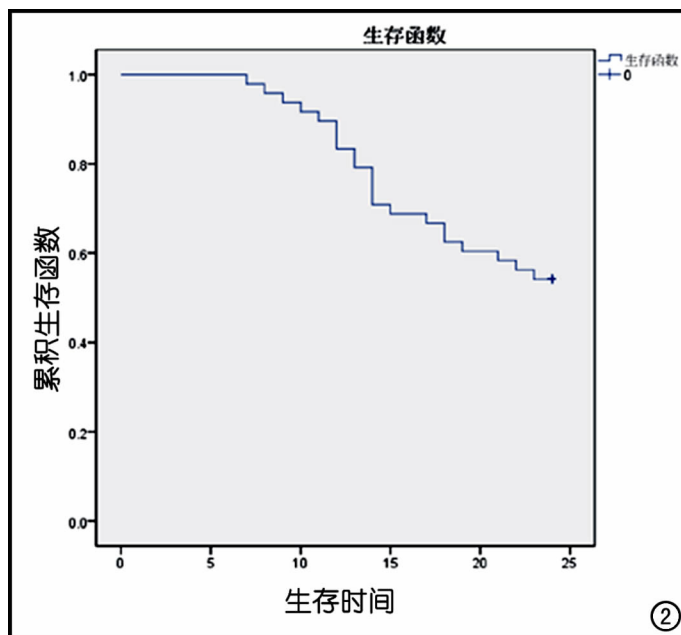


图 2 GI-NEN 患者的生存曲线。 图 3 多种因素对 GI-NEN 预后的 ROC 曲线。

是医用电离辐射增加的主要原因,可能增加了肿瘤发生的风险,而低剂量 CT 扫描的应用可能弥补这一缺陷^[18]。

参考文献:

[1] Niederle B,Pape UF,Costa F,et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasm of the jejunum and ileum[J]. Neuroendocrinology,2016,103(2):125-138.

[2] Yao JC,Hassan M,Phan A,et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the united states[J]. J Clin Oncol,2008,26(18):3063-3072.

[3] Hallet J,Law CH,Cukier M,et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors;a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes[J]. Cancer,2015,121(4):589-597.

[4] Mocellin S,Nitti D. Gastrointestinal carcinoid;epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n=25531) [J]. Ann Oncol,2013,24(12):3040-3044.

[5] 梁振威. 胃肠道神经内分泌肿瘤影像学特点分析[D]. 北京:北京协和医学院中国医学科学院、北京协和医学院、中国医学科学院、清华大学医学部,2015.

[6] Feng ST,Luo Y,Chan T,et al. CT evaluation of gastroenteric neuroendocrine tumors;relationship between CT features and the pathologic classification[J]. AJR,2014,203(3):260-266.

[7] Garcíacarbonero R,Capdevila J,Crespoherrero 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] 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):257-262.

[9] 盛伟琪. 胃肠胰神经内分泌肿瘤胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识与争议[J]. 中国实用外科杂志,2014,34(6):493-496.

[10] Fraenkel M,Faggiano A,Valk GD. Epidemiology of neuroendocrine tumors[J]. Front Horm Res,2015,44(1):1-23.

[11] Vinik AI,Chaya C. Clinical presentation and diagnosis of neuroendocrine tumors[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2016,30(1):21-48.

[12] 柴亚如,高剑波,梁盼. 胃神经内分泌肿瘤的 CT 表现与临床病理特征[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2015,(13):2611-2615.

[13] O'Toole D,Kianmanesh R,Caplin M. ENETS 2016 consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors;an update[J]. Neuroendocrinology,2016,103(2):117-118.

[14] Leoncini E,Carioli G,La VC,et al. Risk factors for neuroendocrine neoplasms;a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Oncol,2015,27(1):68-81.

[15] 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.

[16] 蒙珍琦. 胃肠道神经内分泌肿瘤临床特征及预后分析[D]. 济南:山东大学,2017.

[17] Schott M,Klöppel G,Raffel A,et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract [J]. Dtsch Arztebl Int,2011,108(18):305-312.

[18] 王新莲. 腹部低剂量 CT 扫描的临床应用进展[J]. 放射学实践,2017,32(7):761-766.

(收稿日期:2017-12-24 修回日期:2018-04-20)

下期要目

磁共振增强血管成像对主动脉缩窄术后再狭窄评估
胎儿胼胝体发育不全的 MRI 诊断价值
肾脏原发原始神经外胚层肿瘤的影像学表现及病理分析
螺旋 CT 对过敏性紫癜腹型的诊断价值
间质型肺孢子菌肺炎的 HRCT 表现

胰腺癌定量双能 CT 碘图与 CT 灌注参数相关性研究
体素内不相干运动扩散加权成像对前列腺癌的诊断价值
双源 CT 能谱参数在肠道肿瘤转移性淋巴结及反应增生性淋巴结鉴别中的应用
婴幼儿圆锥动脉干畸形先天性心脏病合并冠状动脉异位起源的 MSCT 诊断