

神经内分泌肿瘤概述

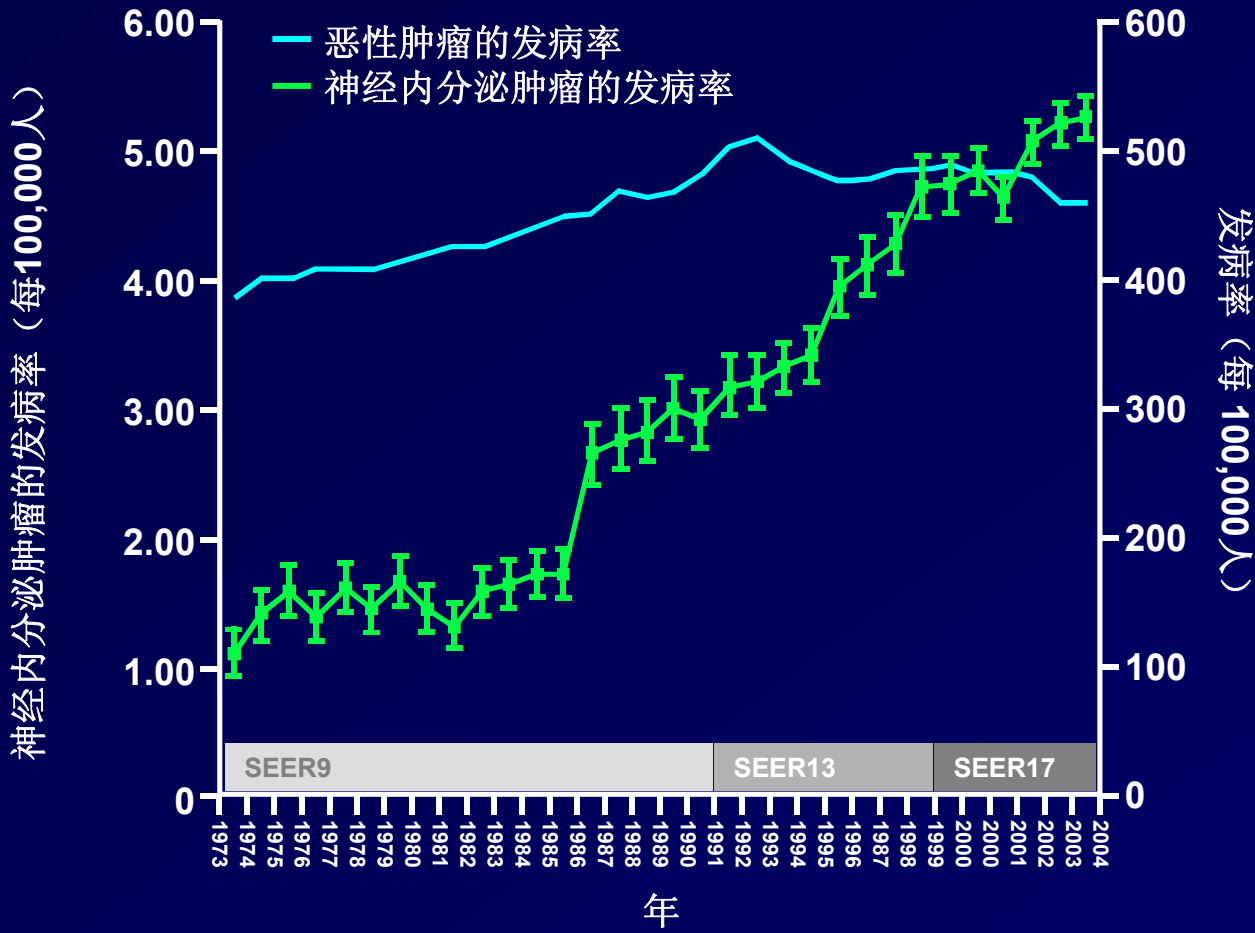
(Neuroendocrine Neoplasm)

介绍

- 神经内分泌肿瘤 (NEN) 的起源细胞遍布于神经系统和内分泌系统，可以产生和分泌常见的激素
 - 最常见的肿瘤发生部位为消化系统 (75%) 和支气管-肺区域 (25%)
- 神经内分泌肿瘤非常罕见
 - 估计发病率为5.25例/100,000人
- NEN难以早期发现，通常都是在已经发生转移之后才诊断出来
 - 大部分NEN生长缓慢
 - 淋巴结和肝脏是最常见的转移部位



NENs发病率¹



NENs是罕见的肿瘤，但在过去40年其发病率不断上升²

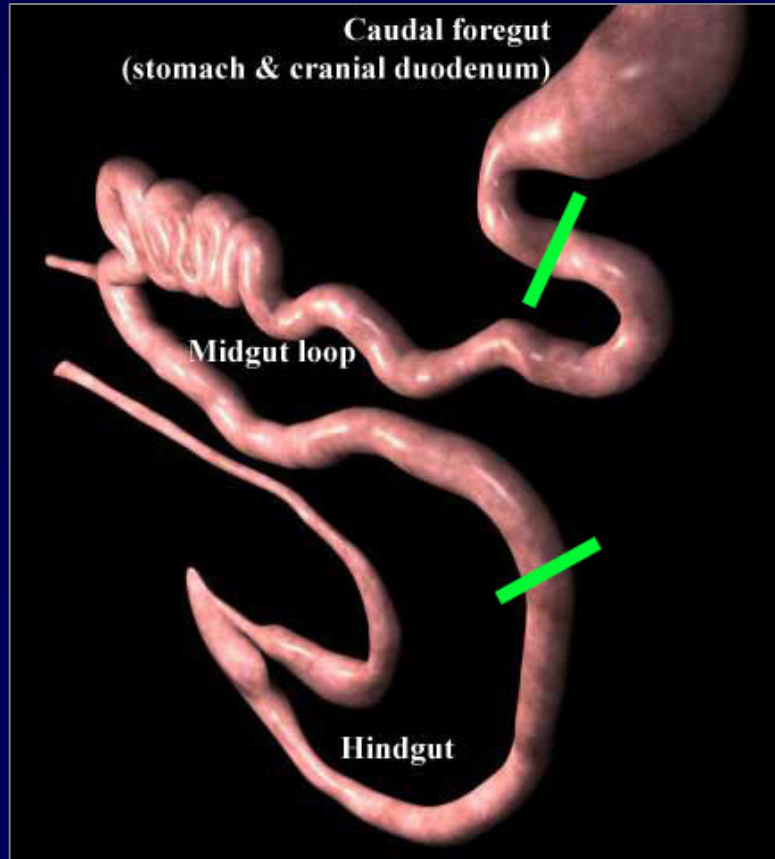
1. Annual age-adjusted incidence from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 9 registry data
2. Yao JC, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063–3072

NENs的部位

-- 按组培起源分

- 胰腺NENs (属于中肠)

- 胃泌素瘤
- 胰岛素瘤
- 胰高血糖素瘤
- VIP瘤
- 生长抑素瘤
- 胰多肽瘤



- 其他 NENs

- 前肠肿瘤
 - 肺
 - 胃
 - 十二指肠起始部
- 中肠肿瘤
 - 十二指肠降段
 - 空肠
 - 回肠
 - 右半结肠
- 后肠肿瘤
 - 横结肠, 左半结肠, 乙状结肠
 - 直肠

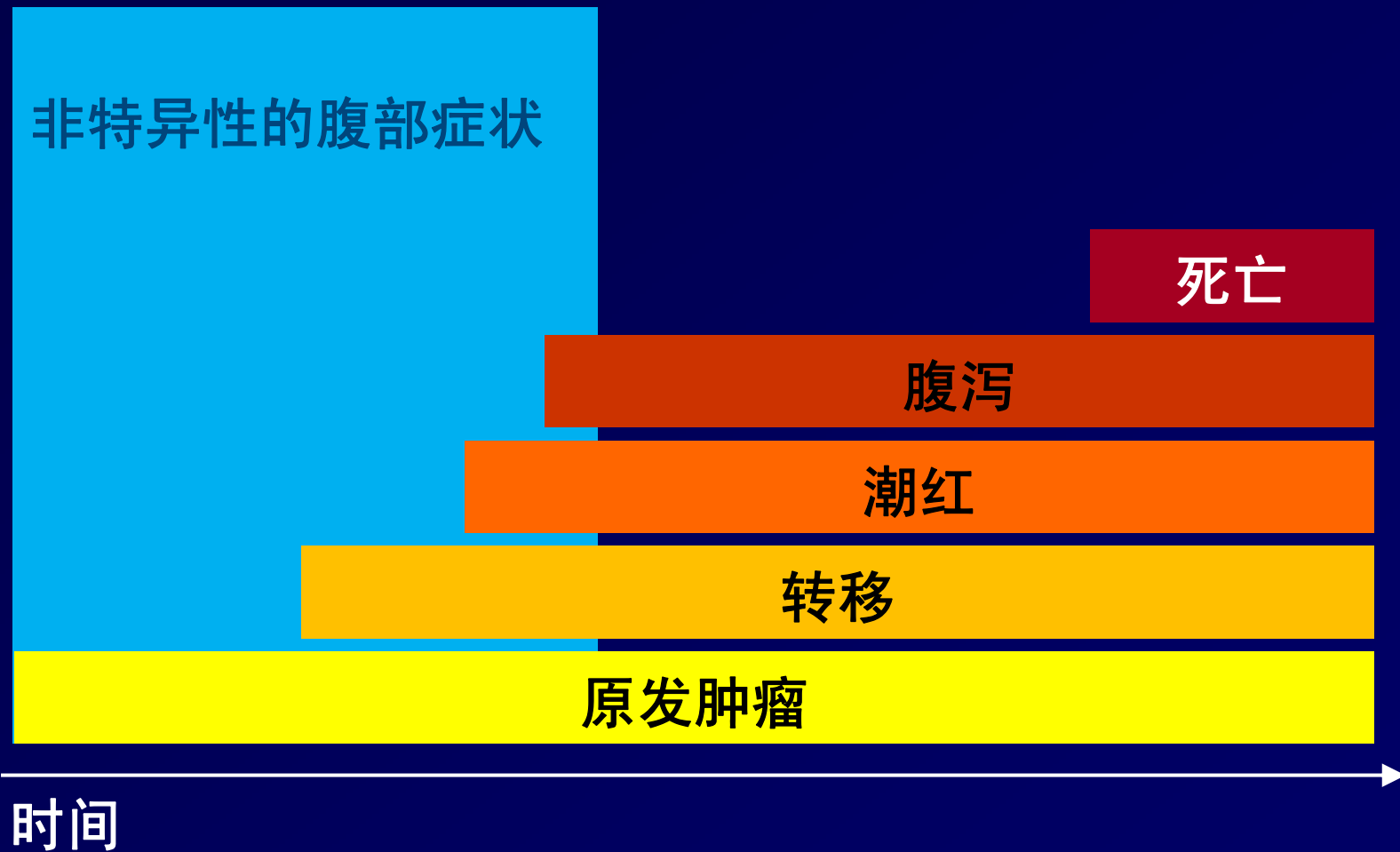
Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. *Lancet*. 2008;9:61-72

Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. *Gastroenterology*. 2005;128:1717-1751

NCCN Neuroendocrine tumors, carcinoid tumors. In: *Practice Guidelines in Oncology*. V.1. 2008. February, 2008



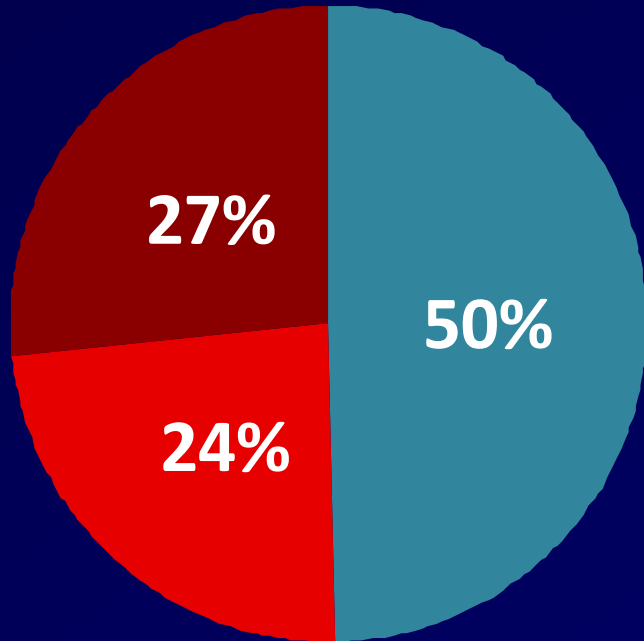
NENs通常诊断较晚





诊断延误与被忽视的症状

■ 局限性 ■ 区域性
■ 远处转移



- 潮红
 - 不伴出汗
 - 少量饮酒后
- 腹泻
 - 特别是夜晚的
- 哮喘
- 肠易激综合征
- 胃胀气

NANETS共识：神经内分泌肿瘤诊断流程

I. 提示NETs的临床表现

- 潮红，腹泻，腹痛，消化不良，脂肪泻，气喘，溃疡，低血糖，皮肤病(风疹，糙皮病，咖啡牛奶斑)

II. 生化检查

- 尿5-羟引哚乙酸(5HIAA)，5-羟色胺(5HTP)，分离的间甲肾上腺素，血液血清素，降血钙素，胰抑素，CgA，NKA，胰岛素，PP，催乳激素GA，胃泌激素，胰高血糖素，IGF2，PTH-rP，类胰蛋白酶，组胺，NTx，骨碱性磷酸酶

III. 基因检测

- 原癌基因(RET)，希佩尔-林道综合症(VHL)，MEN-I琥珀酸脱氢酶(B,C,D)

IV. 肿瘤定位

- 小肠摄影，超声内镜(EUS)，计算机断层扫描(CT)，磁共振成像，[111铟-DTPA0]奥曲肽扫描，123I间碘苄胍(123I MIBG)扫描，正电子成像术(PET)

V. 组织诊断

- CgA，突触素，Ki67，特定的激素，例如胰岛素，胰高血糖素，胃泌激素



NEN病理分类概述

- 术语
 - 肿瘤分化: 与其起源的正常细胞相似程度
 - 肿瘤分级: 生物学侵袭程度
 - 肿瘤分期: 肿瘤播散范围
- 大部分分类系统具有共同的特征
 - 分化良好（低分级和中度分级）和分化差（高分级）的区分
 - 增殖率在预后评价中具有重要意义
 - 局部播散范围
- 各个命名、分级和分期系统容易混淆
- 所有的特征都应该被精确的记录在病理报告中

诊断NEN的必备条件

- 组织病理学
 - ✓ 分化好
 - ✓ 分化差
- 表达NE标记物
 - ✓ 突触素（Synaptophysin, Syn）
 - ✓ 嗜铬粒蛋白（Chromogranin A, CgA）
- 增殖活性
 - ✓ G1-G3
- 分期
 - ✓ pTNM



肿瘤的功能型

- **NENs可以大体被分为有临床症状和无临床症状2类，术语描述为有功能型和无功能型¹**
 - 无功能型
 - 可能是胰腺或非胰腺的NEN
 - 没有特异性症状²
 - 部分晚期NEN患者可以保持多年没有症状³
 - 经常表现为晚期患者，可能与血清高水平胰腺多肽相关³
 - 功能型
 - 胰腺NEN: 因过多释放激素引起症状
 - 可能包括胰岛素瘤、胃泌素瘤、VIP瘤、胰高血糖素瘤或类癌综合症，基于其分泌的激素可能很特征化的描述这些综合症³
 - 其他NEN: 分泌5-羟色胺和其他血管活性物质引起的症状³
 - 症状可能包括阵发性潮红、喘鸣、腹泻和最终的右侧心瓣膜病变³

1. NCCN, Neuroendocrine tumors, V.2.2010, www.nccn.org

2. Metz DC, Jensen RT. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1469–1492

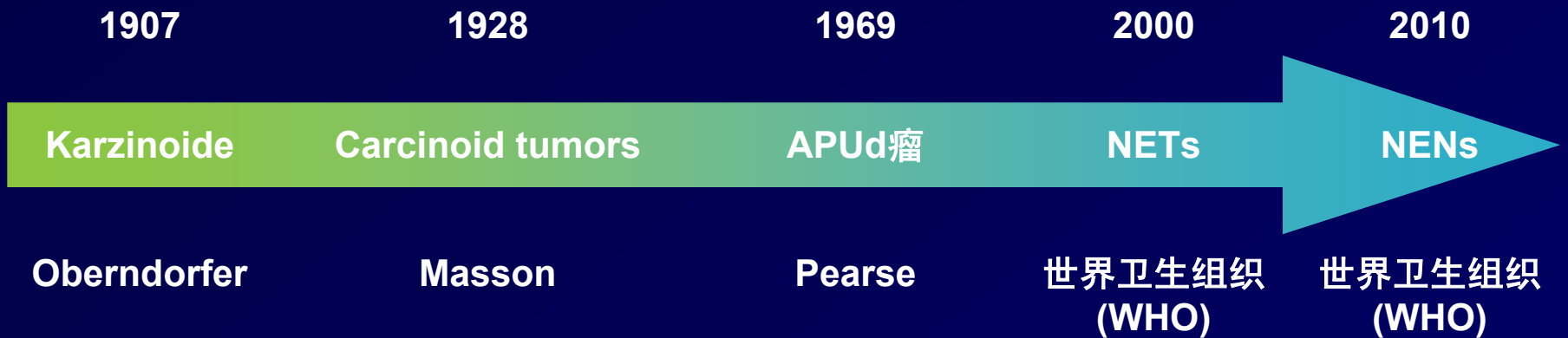
3. Kulke MH. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):207–219

NEN的多样性

- NENs家族中包含了多种不同恶性肿瘤
 - 特征/侵袭性范围
 - 分化差 vs 分化良好
 - 肿瘤分级 (G1, G2, G3即NEC)
 - 良性 vs 恶性
- 疾病范围
 - 局部转移 vs. 远处转移
- 原发灶部位
 - 肺, 结肠, 小肠, 直肠, 胰腺等
- 有症状的 vs. 无症状的
 - 由于激素综合症产生的症状 vs. 肿块

NET的多样性影响了命名法

NEN命名的演变



- 19世纪后期首次描述了NEN
- NEN的自然史和临床表现经常被误解
- 不同术语的应用引起混淆
- 早在100多年前首次定义了“类癌”
 - 最初定义 = “癌样的”
 - 提示其为惰性疾病，但没有体现各种肿瘤行为
 - 该术语应该仅限用于“类癌综合症”
- NEN应该按肿瘤部位、分化和疾病范围来进行定义

神经内分泌肿瘤的名称和分类¹

| 分化和分级 | 有丝分裂计数 [*] | Ki-67指数 [†] | 传统分类 | ENETS/WHO 分类 | Moran et al ³ |
|--------------|---------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 分化良好 | | | | | |
| 低分级 (1级) | < 2 | ≤ 2 | 类癌, 岛细胞, 胰腺神经内分泌肿瘤 | 神经内分泌瘤 (NET), 1级 | 神经内分泌癌 1级 |
| 中等分级 (2级) | 2-20 | 3-20 | 类癌, 不典型类癌, ‡ 胰岛 细胞, 胰腺神经内分泌肿 瘤 | 神经内分泌瘤 (NET), 2级 | 神经内分泌癌 2级 |
| 分化差 | | | | | |
| 高分级 (3级) | > 20 | > 20 | 小细胞癌 | 神经内分泌癌 (NEC) 3级, 小细胞 | 神经内分泌癌 3级, 小细胞 |
| | | | 大细胞神经内分泌癌 | 神经内分泌癌, 3级, 大 细胞 | 神经内分泌癌, 3级, 大细胞 |

缩略语: ENETS, 欧洲神经内分泌肿瘤学会. WHO, 世界卫生组织

^{*}有丝分裂计数是每10个高倍视野 = 2mm²; 在有丝分裂高密度区评价至少40个视野 (以 x40倍镜). Cutoff 值取自美国癌症联合会 (AJCC) 的分期系统 (第7版).²

[†]MIB1 抗体; 在核标记高密度区2000个肿瘤细胞中阳性的比例。Cutoff值取自美国癌症联合会 (AJCC) 的分期系统 (第7版)²

[‡]不典型类癌这一术语仅用于肺的中等分级神经内分泌重量

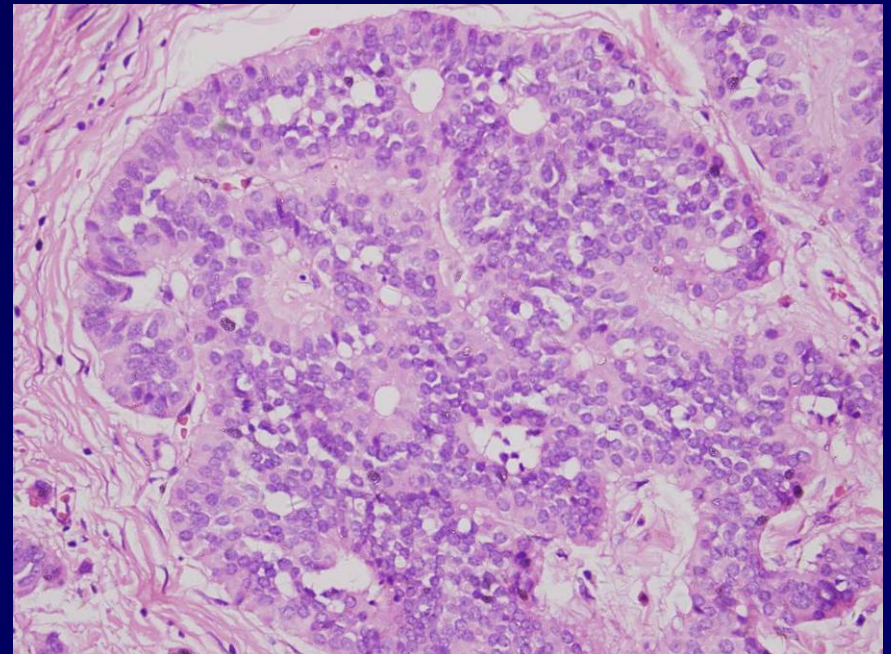
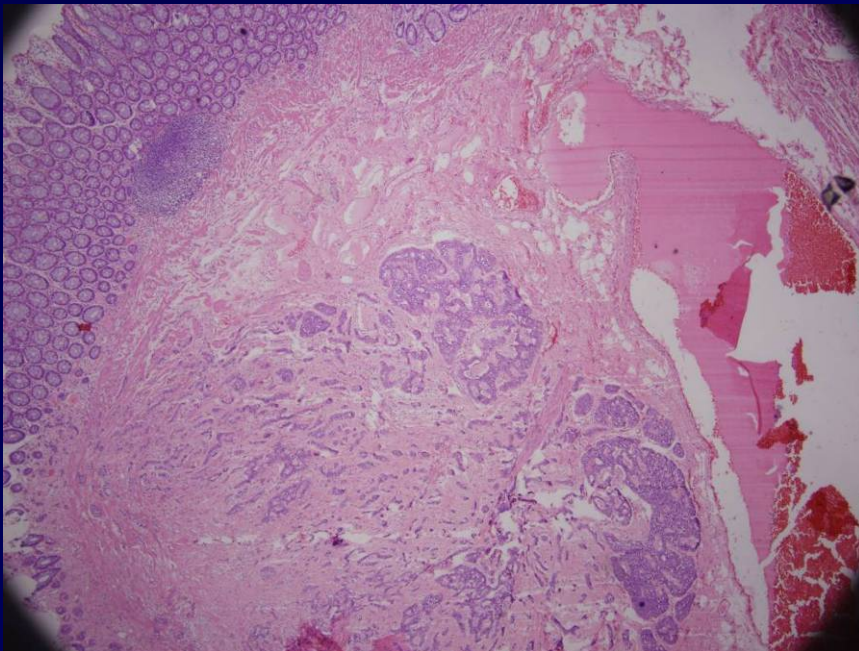
1. Kulke MH, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:934-43.

2. Edge SB, et al: *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York, NY, Springer, 2010.

3. Moran CA, et al. *Am J Clin Pathol*. 2009;131:206-221.

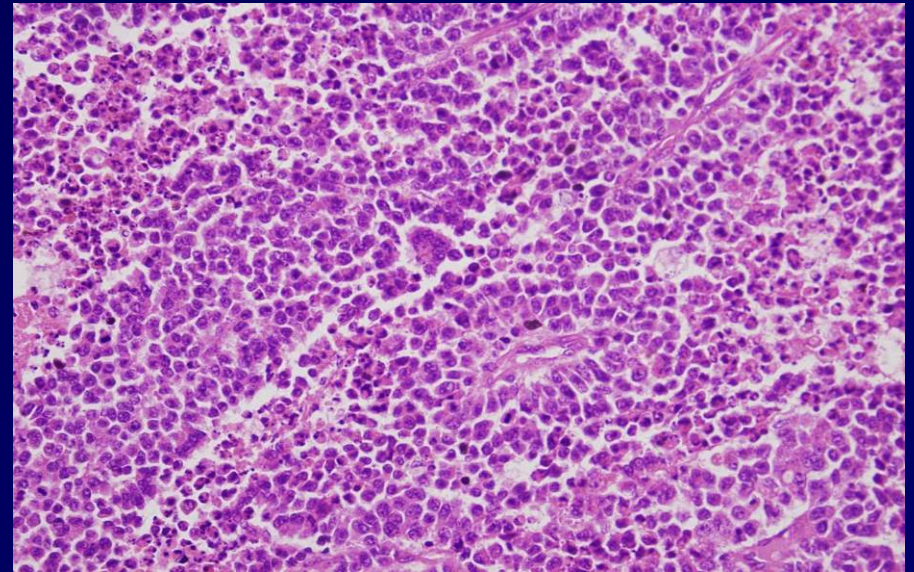
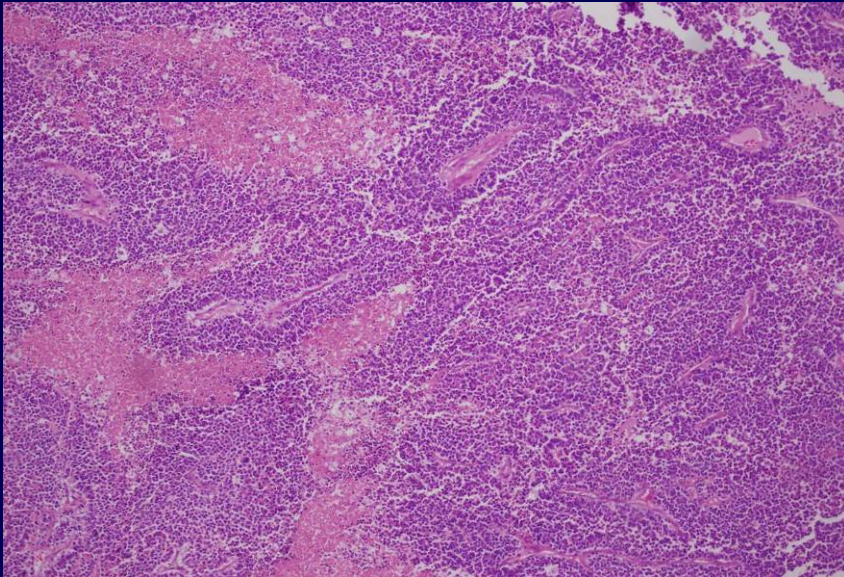
NET镜下特点

- 肿瘤细胞较小，呈多边形、卵圆形，胞浆中等量，核圆较深染，染色质分布较均匀，无明显核仁，
- 细胞排列方式可呈实心巢状、结节状、菊形团状等
- 核分裂像少见



小细胞NEC镜下特点

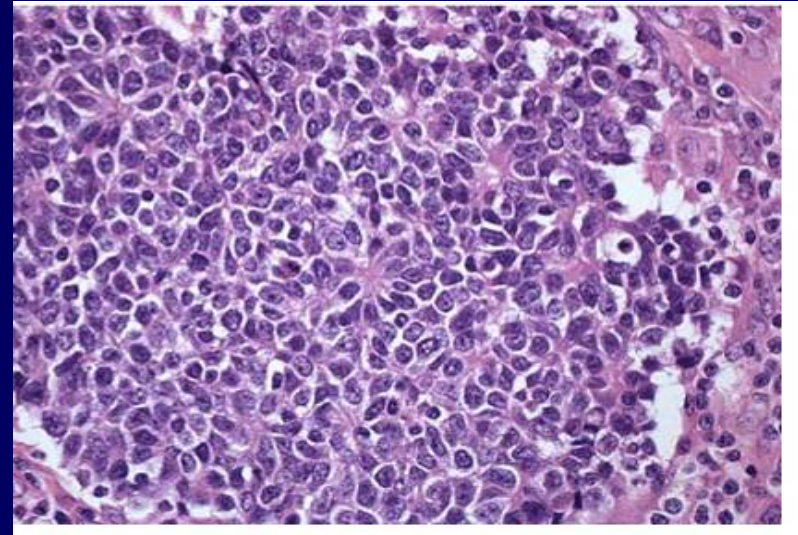
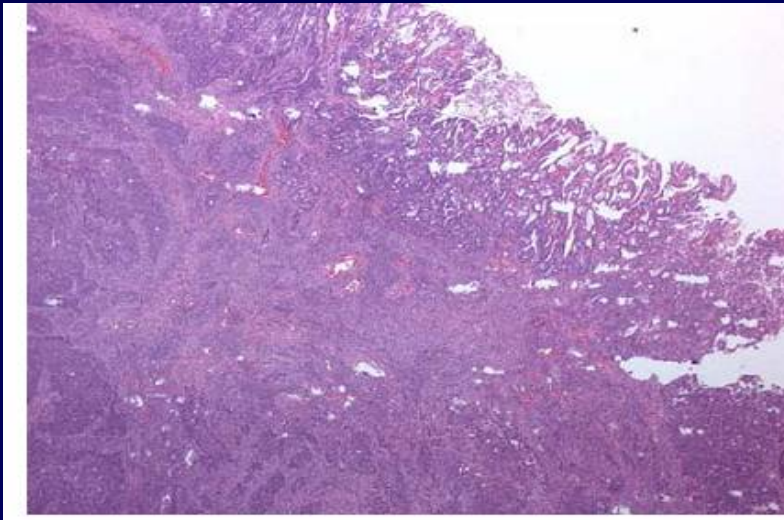
- 小或中等大小癌细胞，像淋巴细胞，大小约是成熟淋巴细胞的2倍，胞浆少，弥漫性或呈巢状生长
- 核分裂像常见，坏死比较常见
- 1/4的病例混杂少量（<30%）腺癌或鳞癌成分
- 典型的小细胞癌HE即可判断





大细胞NEC镜下特点

- 肿瘤由大细胞组成，大细胞可呈巢状、小梁状、菊团形状和栅栏状排列
- 与小细胞癌相比，LCNECs 细胞的胞质丰富，核空泡化明显，核仁突出，常可见到局部的坏死。
- 必须有两个神经内分泌标记物（CgA, Syn, CD56）阳性才能诊断为LCNEC



混合性腺神经内分泌癌（MANECs）

- 肿瘤由腺上皮和内分泌两种成分组成，每种成分至少占30%
- 神经内分泌成分的分化程度差异比较大，可以高分化，也有可能是分化差的神经内分泌成分
- 除了腺癌成分外，也可以是鳞癌成分，但是比较罕见
- 腺癌中可存在少量散在内分泌细胞，不归入此型
- MANECs预后较单一成分的要差

病理报告的要求

- 报告最低要求应包括：
 - ✓ 肿瘤的部位和大小
 - ✓ 切缘
 - ✓ 肿瘤的类型（NET或NEC）
 - ✓ 分级
 - ✓ TNM相关信息
 - ✓ 特殊要求的细胞类型和功能活性

备选: NEN的TNM分期

| | | |
|----------------|----|---|
| T – 原发灶 | TX | 原发病灶无法评价 |
| | T0 | 无原发肿瘤证据 |
| | T1 | 局限于胰腺内且肿瘤<2cm |
| | T2 | 局限于胰腺内且肿瘤大小2-4cm |
| | T3 | 局限于胰腺内且肿瘤>4cm, 或侵犯十二指肠或胆管 |
| | T4 | 侵犯临近器官(胃, 脾, 结肠和肾上腺)或侵犯大血管壁(腹腔干或肠系膜上动脉) |
| 任何T, 若多个肿瘤之前加m | | |

| | | |
|-----------|----|-----------|
| N – 区域淋巴结 | NX | 区域淋巴结无法评估 |
| | N0 | 无区域淋巴结转移 |
| | N1 | 有区域淋巴结转移 |

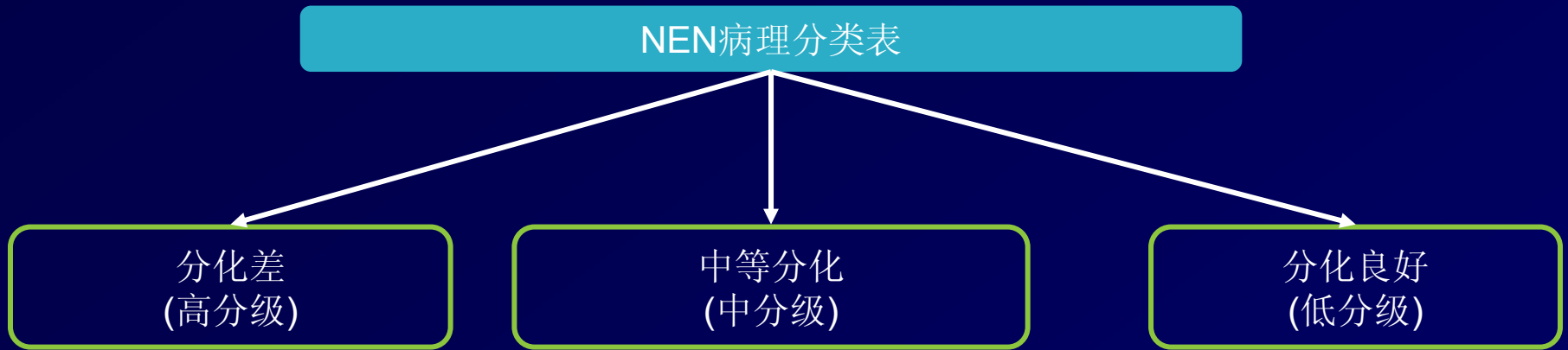
| | | |
|----------|----|---------------------------------|
| M – 远处转移 | MX | 远处转移无法评估 |
| | M0 | 无远处转移 |
| | M1 | 有远处转移(根据Sobin和Wittekind定义的特殊部位) |

疾病分期

| | | | |
|-------|-------|-------|----|
| I期 | T1 | N0 | M0 |
| IIa期 | T2 | N0 | M0 |
| IIb期 | T3 | N0 | M0 |
| IIIa期 | T4 | N0 | M0 |
| IIIb期 | Any T | N1 | M0 |
| IV期 | Any T | Any N | M1 |

国立综合癌症网 (NCCN)的NEN分类

NCCN 指南中NEN的术语



- 分为8个类别 (每类均有各自的治疗推荐)
 - 类癌 (非胰腺NEN)
 - 胰岛细胞瘤 (胰腺内分泌肿瘤)*
 - 原发部位不明的神经内分泌肿瘤
 - 肾上腺肿瘤 (包括肾上腺皮质瘤和肾上腺偶发瘤)
 - 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤
 - 分化差 (高分级或恶性) /小细胞肿瘤
 - 多发性神经内分泌瘤I型 (MEN 1)
 - 多发性神经内分泌瘤II型 (MEN 2)

NEN治疗流程

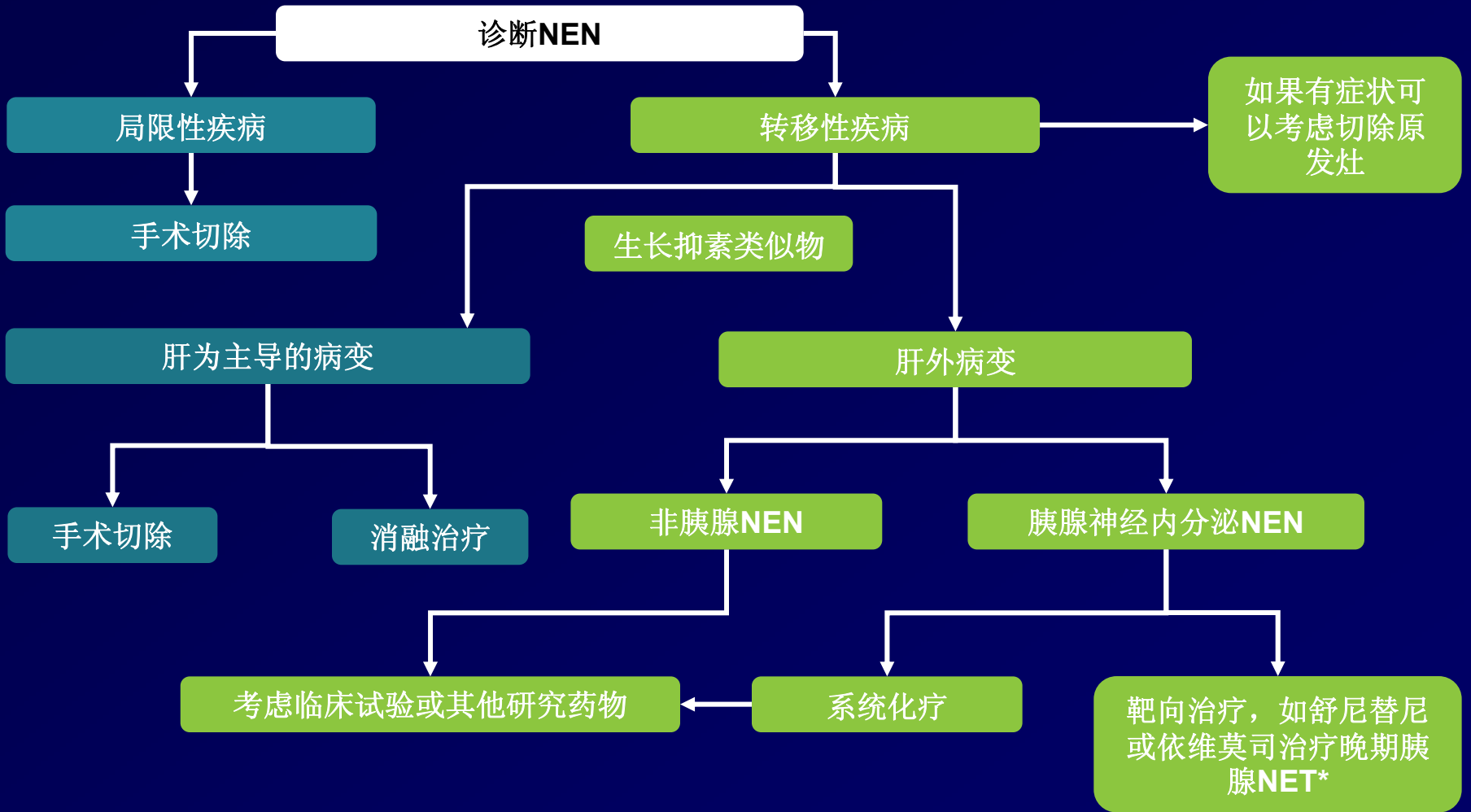


Figure adapted from: Kulke MH. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):207-219.

*NCCN, Neuroendocrine tumors, V.2.2010, <http://www.nccn.org>.