

十二指肠神经内分泌肿瘤 1 例及文献复习

阎帅颖 安京华 (通讯作者)

(延边大学附属医院 (延边医院) 重症医学科 吉林延吉 133000)

【摘要】神经内分泌肿瘤 (NEN) 是起源于神经内分泌细胞的一种肿瘤, 它可以在全身各个部位生长, 其中消化系统是最常见发病区域, 而十二指肠NEN (D-NEN) 则是相对少见的。本文报告 1 例 61 岁的男性患者, 因多次呕血入院, 既往患有高血压、胃切除手术史。通过内镜检查、全腹部增强 CT 及病理检查, 确诊患者患有十二指肠神经内分泌肿瘤, 并在转院治疗后发现腹腔淋巴结有转移现象。文章则深入探讨了消化道出血的常见病因, 并对十二指肠NEN的分类、发病率、好发部位及临床症状进行了详细分析, 特别强调了十二指肠神经内分泌肿瘤的临床亚型及诊断上的难处。随后指出CT检查对此肿瘤的诊断特异性不强, 内镜检查与病理活检为重要诊断手段, 超声内镜对于在分期和评估内镜切除可行性方面具有重要的价值。同时在文中对NENs的多种治疗手段进行介绍, 为临床诊疗提供帮助。

【关键词】神经内分泌肿瘤; 十二指肠; 消化道出血; 诊断; 治疗

1 case of duodenal neuroendocrine tumor and a review of the literature

Yan ShuaiYing An Jinghua (corresponding author)

(Affiliated Hospital of Yanbian University (Yanbian Hospital) Yanbian Yanji 133000)

[Abstract] Neuroendocrine tumor (NEN) is a tumor originating from neuroendocrine cells, which can grow in all parts of the body, among which the digestive system is the most common onset area, while duodenal NEN (D-NEN) is relatively rare. A 61-year-old male patient was admitted for multiple hematemesis with a previous history of hypertension and gastrectomy. Through endoscopic examination, total abdominal enhanced CT and pathological examination, the patient was diagnosed to have duodenal neuroendocrine tumor, and metastasis of abdominal lymph nodes was found after transfer for treatment. This paper deeply discusses the common causes of gastrointestinal bleeding, and makes a detailed analysis of the classification, incidence, occurrence location and clinical symptoms of NEN in the duodenum, and especially emphasizes the clinical subtype and diagnostic difficulties of duodenal neuroendocrine tumors. Subsequently, it was pointed out that the diagnostic specificity of CT examination for this tumor was not strong, and endoscopy and pathological biopsy were important diagnostic means, and endoscopic ultrasound was of great value in staging and evaluating the feasibility of endoscopic resection. At the same time, various treatments of NENs are introduced in the paper to provide help for clinical diagnosis and treatment.

[Key words] neuroendocrine tumor; duodenum; gastrointestinal bleeding; diagnosis; treatment

一、临床资料

患者, 男性, 61 岁, 于入院 8 小时前无明显诱因出现呕血 3-4 次, 总量约为 80ml, 呈咖啡色样, 前往我院急诊就诊, 初步考虑为“消化道出血”而收入院。既往患有高血压 10 年, 最高可达 160/90mmHg, 未曾诊治; 20 年前行胃切除术, 具体原因不详; 2 年前曾出现无明显诱因呕血 1 次, 未引起重视及未进行治疗。入院时生命体征为血压 165/97mmHg, 体温 36.5℃, 呼吸 19 次/分, 脉搏 96 次/分; 查体: 面容无异常, 神态自然, 对答清晰, 未看到肝掌与蜘蛛痣, 全身皮肤、黏膜以及巩膜颜色正常无异常变化, 但睑结膜呈现苍白状态; 全身浅表淋巴结未触及肿大情况。听诊双肺呼吸音清晰, 未闻及干啰音与湿啰音; 心脏检查: 心率 96 次/分, 心律齐, 其余检查中无异常阳性体征。腹部检查: 腹部平坦, 无胃肠型和蠕动波, 腹壁柔软, 无压痛及反跳痛, 未触及肝脏、脾脏, 移动性浊音呈阴性, 肠鸣音每分钟 3 次, 双下肢未出现水肿现象。

入院第二天后行相关化验检查, 异常化验结果如下: 血常规 白细胞 $10.64 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $7.86 \times 10^9/L$; 出凝血时间测定 凝血酶原时间 15.30Sec; 大生化化验示 钾 2.9mmol/L, α -羟丁酸脱氢酶 211IU/L, 乳酸脱氢酶 297IU/L, 磷酸肌酸激酶 504IU/L, 钙 1.71mmol/L; 尿常规示隐血 + 2,

尿蛋白+-, 尿胆原+1。感染八项、血脂、降钙素原、糖类抗原 (CA-125、CA-199)、癌胚抗原 CEA、粪潜血试验均在正常范围内。随后给予禁食水、抑酸止血、控制血压等一系列对症治疗后, 为明确呕血原因行内镜检查, 胃镜结果示: 食管下段粘膜充血, 可见散在片状糜烂及浅表溃疡, 表面覆白苔, 部分融合, 颜色灰白色, 血管纹理模糊; 贲门粘膜充血, 齿状线清晰, 扩张性好; 胃底及胃体可见大量食物残渣; 胃角及胃窦粘膜粗糙, 颜色以白色为主, 因存在大量食物残渣, 幽门及十二指肠未能观察。因患者入院后第一次内镜检查后 3 日内未排便、排气减少, 再次空腹行内镜检查, 结果示: 食管下段粘膜充血, 可见 3 处条状糜烂, 颜色灰白色, 血管纹理模糊; 胃底及胃体可见大量食物残渣, 未能仔细观察, 胃体大弯侧处存在 1 个大小约 3.0cm 的憩室。可见假幽门, 幽门前区粘膜充血粗糙 (活检); 幽门狭窄, 胃镜勉强通过; 十二指肠球降交界可见 1 处大小约 3.0X2.0cm 息肉样隆起 (活检), 表面粗糙, 降部未见异常 (图 1、2)。第二次行胃镜后, 提示幽门狭窄故行全腹部增强 CT 检查是否存在幽门梗阻, 结果示胃扩张, 十二指肠降段见动脉期斑片状异常强化, 约 1.2cm 大小, 余期强化程度始终略高于肠壁, 界限不清。增强 CT 提示十二指肠降段异常强化 (图 3、4)。随后第二次胃镜的活检病理结果回报示: (十二指肠) 神经内分泌肿瘤; 免疫组化结果示: 细胞内的突触素呈现阳性状

态, CgA 显示为阳性, CD56 显示为弱阳性, 而 Kappa 和 Lambda 均呈阴性, CK 呈阴性, Ki-67 (index<2%+)。结合病理结果及增强 CT 结果, 经全院多学科 MDT 会诊后, 患者诊断为“十二指肠神经内分泌肿瘤”, 根据患者病情及各位专家的意见, 为明确有无转移需先行 68Ga 生长抑素标记

PET-CT 检查, 患者及家属决定前往复旦大学附属肿瘤医院求进一步诊治。患者转院后行电话回访, 了解到患者于复旦大学附属肿瘤医院行 PET-CT 检查后明确诊断为“十二指肠神经内分泌肿瘤伴有腹腔淋巴结转移”, 行保守治疗 2 周后行手术切除。



图 1、2: 幽门狭窄, 胃镜勉强通过; 十二指肠球降交界可见 1 处大小约 3.0X2.0cm 息肉样隆起 (活检), 表面粗糙, 降部未见异常。隆起极其敏感出血不止。

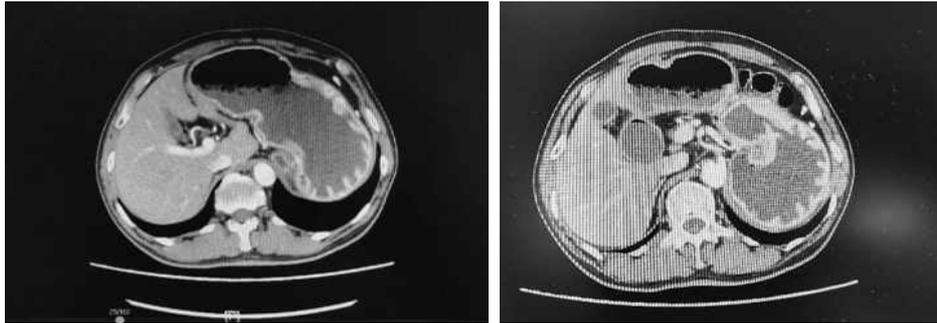


图 3、4: 胃扩张, 十二指肠降段见动脉期斑片状异常强化, 约 1.2cm 大小, 余期强化程度始终略高于肠壁, 界限不清

二、讨论

消化道出血是一种多见的临床疾病, 根据病变发生部位归为上消化道出血和下消化道出血两类, 其常见病因如下: 上消化道出血的原因主要有消化性溃疡 (包括胃溃疡及十二指肠溃疡)、食管-胃底静脉曲张破裂、急性胃黏膜病变 (由非甾体类抗炎药、糖皮质激素等药物因素, 以及严重创伤、大手术、大面积烧伤、败血症等应激因素引起)、食管疾病 (如食管炎、食管憩室炎、食管异物等) 以及胃部肿瘤 (如胃癌、胃淋巴瘤、胃间质瘤)。下消化道出血的原因则多为结肠癌、肠道息肉、缺血性肠病、肠套叠、炎症性肠病 (如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、痔、肛裂、肠血管畸形。

此外, 一些特殊疾病也会导致消化道出血。例如, 遗传性出血性毛细血管扩张症因血管壁结构和功能存在缺陷, 致使皮肤和黏膜的毛细血管扩张且容易破裂出血, 这种情况可能累及消化道; 过敏性紫癜是因血管变态反应性炎症, 使肠道毛细血管通透性增加, 进而引发消化道出血, 患者常伴有皮肤紫癜、关节肿痛等症状。结缔组织病如系统性红斑狼疮、皮炎等, 会累及胃肠道, 引发胃肠道血管炎, 造成黏膜缺血、糜烂、溃疡, 最终导致出血。在中毒及代谢障碍方面, 尿毒症患者因体内毒素蓄积, 会引起胃肠道黏膜炎症、糜烂; 酒精中毒会损伤胃黏膜, 长期酗酒还可能引发肝硬化, 进而导致食管胃底静脉曲张破裂出血。

相反, 神经内分泌肿瘤 (neuro-endocrine neoplasms, NENs) 是一种由肽能神经细胞和神经内分泌细胞组成的肿瘤, 这种类型肿瘤的细胞拥有神经内分泌分化的特性, 并且

能够表达出神经内分泌相关的特定标记物^[1]。神经内分泌肿瘤按其肿瘤的功能状态可分为功能性与无功能性两大类。前者能够分泌一些肽类和胺类激素等生物活性物质。这类激素会引发相应的临床综合征。无功能性神经内分泌肿瘤或不分泌物质, 或其分泌的物质未导致明显的临床综合征。多数病例由于占位效应或者偶然检查中发现此类肿瘤, 当发现时这类肿瘤时常已经到了晚期, 因为早期症状不明显而驱使病人就医。

近年来, NENs 的发病率持续上升, 在过去四十年间增长了数倍。在这些肿瘤中, 胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NEN) 占比 55%-70%^[2]。GEP-NEN 的好发部位在东西方国家的患者群体中存在一定差异。在西方国家, GEP-NENs 常见的原发部位大多为小肠、直肠、胰腺和胃。而在我国中, GEP-NENs 的原发的常见部位依次为胰腺、直肠、胃等, 小肠和结肠的 NENs 占据的比例较少。不到 5% 的十二指肠神经内分泌肿瘤 (D-NEN) 是一个更罕见的病例, 降段是最多见的部分。大概有 20% 发生在十二指肠壶腹周围即胆总管下端出口处的膨大部位, 此处有十二指肠乳头括约肌的出口存在。

十二指肠神经内分泌肿瘤被分为五个临床亚型: 十二指肠胃泌素瘤、生长抑素瘤、无功能性十二指肠神经内分泌肿瘤、复合性神经节细胞瘤, 以及低分化十二指肠神经内分泌癌 (十二指肠神经内分泌癌, D-NECs)^[3]。十二指肠神经内分泌肿瘤生长较为缓慢, 临床表现也不典型, 所以大多数十二指肠神经内分泌肿瘤 (D-NENs) 患者是在接受常规胃镜检查时意外被确诊的。大多数患者会出现不特定的临床症

状。值得注意的是,功能性肿瘤在这些表现为非特异性临床症状的患者里占比相对较高。这个现象是源于功能性的肿瘤细胞所分泌的激素,更易引发某些临床症状。相对之下,非功能性胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NENs)患者常常表现一些明显缺乏特异性的症状。在患者会出现的一系列的不具有特殊意义的临床症状中,最常见的表现是腹部满胀感,之后的排序依次是进食时难以吞咽、消化道出血、恶心和(或)呕吐、便血或黑便以及改变既往排便习惯等。本文中的患者即以“消化道出血”入院,最后确诊为“十二指肠神经内分泌肿瘤”,病程中无其他明显不适,后续为查找出血原因进行了一系列检查,全腹部强化CT显示十二指肠降段见动脉期斑片状异常强化。随后行胃镜检查时发现十二指肠息肉样扁平样隆起,取活检时该隆起极其敏感,出血不止,病理结果明确为D-NENs。

此类肿瘤患者可能出现的临床症状也会因肿瘤生长部位的不同而产生显著不同点。例如,胃部NENs中存在着与胃酸分泌相关的细胞,这类细胞会导致胃酸异常分泌,进而引发腹痛、消化不良等消化道症状。当肿瘤进一步生长及浸润到胃黏膜下的血管时,或许会引起如呕血、黑便等消化道出血的临床表现。再例如生长于小肠部位的NENs,因小肠拥有主要的营养物质吸收特征,肿瘤的生长及存在会干扰原有的吸收功能,故患者会出现腹泻、腹痛等表现,病情严重时患者还会因为营养吸收障碍出现消瘦、乏力等营养不良的全身症状。此外,进入到血液循环系统中的肿瘤细胞分泌的活性物质吸收入血后进一步引发表现为皮肤潮红、腹泻、哮喘等类癌综合征。

关于辅助检查方面,可以使用相关影像学检查与内镜镜检查来确定肿瘤的位置,同时使用组织病理学检查以及影像学检查对肿瘤的性质予以判断,进而帮助十二指肠神经内分泌肿瘤的确诊。作为一种常规的影像学检查方式计算机断层扫描(CT)在各类肿瘤的检测以及转移病灶的排查工作中应用十分广泛。但在本文所涉及的患者案例里,其增强CT检查结果仅显示十二指肠降段见动脉期斑片状异常强化现象,这一表现不具有特异性且不能作为确诊的唯一依据。且相关研究中表明CT并不能够用来帮助评估肿瘤的分期,其会存在一定的误差。而消化内镜随着技术的持续进步与创新,依靠超高的清晰率及分辨率和能够近距离观察的特点,可以更为精确且准确地发现和辨别那些直径小于1cm的微小病变,

为临床诊断提供了更为精确的依据。D-NEN患者则在内镜下多呈现出单病灶半圆形隆起的特征,其病变起源于黏膜或黏膜下层,表现为低或中低回声,边界较为清晰^[1]。本文中的患者病变部位在内镜下呈现息肉样扁平样隆起,表面较为粗糙,故容易误诊或漏诊。现在有一项国外的研究中提出,患者使用融合了内镜与超声功能的超声内镜(EUS)来评估肿瘤的临床分期更加精准^[5]。同时EUS在评估神经内分泌肿瘤(NEN)是否适合内镜切除也展现出较高的敏感度,同时也具备一定特异性。鉴于EUS具有这些特征,推荐符合相应条件的患者进行此项检查,从而能够辅助判断病灶的起源位置、侵犯深度以及转移状况,还能对十二指肠的厚度进行评估,此后可有效降低出血、穿孔等内镜操作引发的并发症风险,也为制定更加适合患者病情的治疗方案提供有力支撑。另外,诊断D-NEN的金标准是活检后进行病理学检查。患者通常需要接受消化内镜检查,在内镜下取活检从而对病灶进行病理学检查。

NENs的治疗方法也需要依据肿瘤的类型、分期、分级以及患者的整体状况等各种因素去斟酌。在肿瘤学中,手术切除是一般肿瘤的最重要的根治手段,完整切除早期局限性肿瘤的组织更有可能实现病情治愈^[6]。针对那些无法实现肿瘤完全切除,或是在手术后出现复发或转移的情况,通常会采用化疗、放疗、生物治疗等一系列辅助治疗手段。化疗药物如替莫唑胺、卡培他滨等,主要是通过干扰肿瘤细胞的代谢过程,抑制肿瘤细胞的生长与分裂,从而能够控制肿瘤的发展及生长。而放疗则是借助高能射线的强大能量,精准地作用在癌细胞上,破坏癌细胞的DNA结构,使其失去增殖能力,进而杀灭癌细胞。生物治疗中的生长抑素类似物,是能够有效的抑制肿瘤生长因子释放,在根源上阻断肿瘤生长所需的营养供应,进而控制肿瘤的进一步发展。此外,随着不断进步的医学技术,有两种新兴的治疗方法(靶向治疗和免疫治疗)也在逐渐应用到临床上。靶向治疗是可以精准识别并作用于肿瘤细胞的特定靶点,进行特异性攻击,最大限度上减少对正常细胞的损害;免疫治疗则是通过激活患者自身机体的免疫系统,可以增强免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。这两种新兴的治疗方法在部分患者中展现出了良好的疗效,为这类肿瘤的治疗开辟了新的路径,带来了新的希望。

参考文献:

- [1]胡力夫,鄂长勇,姜涛.十二指肠神经内分泌肿瘤1例[J].中国实验诊断学,2023,27(12):1480-1482.
- [2]Oberg K. Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology. *Tumori*. 2010 Sep-Oct; 96(5): 797-801. doi: 10.1177/030089161009600530. PMID: 21302634.
- [3]中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会,中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022年版)[J]中华肿瘤杂志,2022,44(12):1305.
- [4]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(07):460-463.
- [5]Rossi, R.E., Milanetto, A.C., Andreasi, V. et al. Risk of preoperative understaging of duodenal neuroendocrine neoplasms: a plea for caution in the treatment strategy. *J Endocrinol Invest* 44, 2227 - 2234 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01528-1>
- [6]Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 471-487. doi: 10.3322/caac.21493. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30295930.