

· 胰腺疾病的规范化治疗 ·

年龄对胰腺神经内分泌肿瘤患者术后生存的影响

韩序 赵婧 方圆 许雪峰 纪元 楼文晖

【摘要】 目的 研究和评价手术治疗胰腺神经内分泌肿瘤(pNETs)患者年龄与预后的关系。**方法** 回顾性分析复旦大学附属中山医院 1999 年 1 月至 2010 年 12 月 102 例手术治疗 pNETs 患者的临床资料,通过镜下形态学以及对神经内分泌标记物嗜铬粒蛋白 A、突触素和神经元特异性烯醇化酶等标志物免疫组织化学染色证实其为胰腺神经内分泌肿瘤。按照有丝分裂计数和 Ki-67 增殖指数确定肿瘤的分级;ENETS TNM 系统确定肿瘤的分期;按年龄是否 >60 岁将患者分为低龄组(≤60 岁,77 例)和高龄组(>60 岁,25 例)。采用寿命表法估计生存函数和计算生存率;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线;生存情况的比较用 Log-rank 检验;Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析;单因素 COX 分析计算风险率;COX 比例风险模型筛选预后因素。**结果** 全组患者总的中位生存时间为 139.8 个月;1、2、5 及 10 年生存率分别为 96%、93%、90% 和 80%。行根治术 pNETs 低龄组患者的术后生存时间显著优于高龄组患者($\chi^2 = 4.717, P < 0.05$)。WHO 分级较高(G2、G3 级)和 TNM 分期较高(Ⅲ、Ⅳ期)的 pNETs 高龄组患者手术治疗的预后较低龄组差($\chi^2 = 11.158, 5.375, P < 0.05$)。多因素分析结果显示,年龄和大血管侵犯是影响患者预后的独立因素($RR = 8.626, 12.795, P < 0.05$)。**结论** 年龄 >60 岁是影响 pNETs 患者术后预后的重要独立危险因素。肿瘤病理分期、分级与其预后有密切联系。

【关键词】 胰腺肿瘤; 年龄; 预后; 生存分析

Impact of age upon the prognosis of patients with pancreatic neuroendocrine tumors HAN Xu, ZHAO Jing, FANG Yuan, XU Xue-feng, JI Yuan, LOU Wen-hui. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: LOU Wen-hui, Email: lou.wenhui@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between age and the prognosis of patients with pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs). **Methods** The clinical data of 102 patients with pNETs who were admitted to the Zhongshan Hospital of Fudan University from January 1999 to December 2010 were retrospectively analyzed. The properties of the tumors were determined by morphology and immunohistochemical staining of chromogranin A, synaptophysin and neuron-specific enolase. Preoperative grading of the tumors was done by mitotic count and Ki-67 proliferation index, and the staging of the tumors was done by ENETS TNM system. All patients were divided into younger group (age ≤ 60 years, 77 patients) and older group (age > 60 years, 25 patients). The survival of the patients was estimated using the life table, and the survival curve was drawn by the Kaplan-Meier method. The survival of the 2 groups was compared using the Log-rank test. Multivariate analysis was performed with the COX proportional hazards model. **Results** The median survival time was 139.8 months. The overall 1-, 2-, 5-, and 10-year survival rates were 96%, 93%, 90% and 80%, respectively. The postoperative survival time of patients in the younger group was significantly longer than that in the older group ($\chi^2 = 4.717, P < 0.05$). The prognosis of patients with higher tumor grades (G2, G3) and higher TNM stages (Ⅲ, Ⅳ) in the older group was significantly poorer than those in the younger group ($\chi^2 = 11.158, 5.375, P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that age and major vascular invasion were the independent predictors for survival ($RR = 8.626, 12.795, P < 0.05$). **Conclusions** Age above 60 years is an important independent factor influencing the prognosis of pNETs patients. Tumor grading and TNM staging are highly correlated with the prognosis of the pNETs patients.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Age; Prognosis; Survival analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.04.014

基金项目: 国家自然科学基金(81071740)

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院普通外科(韩序、方圆、许雪峰、楼文晖), 病理科(赵婧、纪元)

通信作者: 楼文晖, Email: lou.wenhui@zs-hospital.sh.cn

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasms, NENs) 起源于具有胺前体摄取和脱羧能力的神经内分泌细胞, 具有显著异质性。胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs) 是其中常见的类型, 占胃肠胰神经内分泌肿瘤发病率的 38%^[1]。pNETs 源于胰腺多能神经内分泌干细胞, 生长缓慢, 潜在恶性, 占胰腺肿瘤的 1%~2%, 其发病率为 (1~5)/100 万^[2-4]。肿瘤分级、TNM 分期等均会影响 pNETs 患者的预后。有文献报道患者生存率随年龄的增长而降低, 年龄是评估预后的重要因素^[1,5]。本研究回顾性分析 1999 年 1 月至 2010 年 12 月我院手术治疗的 102 例 pNETs 患者的临床资料, 旨在研究和评价 pNETs 患者年龄与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组病理检查证实为 pNETs 患者 102 例, 占同期肺外 NENs 患者的 12.0% (102/849)。102 例 pNETs 患者中, 男 55 例, 女 47 例; 年龄 9~82 岁, 中位年龄 50.1 岁。低龄组患者 (≤ 60 岁) 77 例, 高龄组患者 (> 60 岁) 25 例。102 例患者中 99 例行肿瘤根治性手术 (肿瘤原发灶和局部浸润灶切除、区域肿大淋巴结清扫); 3 例行剖腹探查活组织检查术。

1.2 研究方法

采用 WHO 2010 年第 4 版 NENs 的命名及分类^[6-7], 对 102 例 pNETs 患者临床资料进行回顾性病理诊断, 按最新诊断标准将肿瘤进行命名、分类和分级。通过镜下形态学以及对神经内分泌标记物嗜铬粒蛋白 A、突触素和神经元特异性烯醇化酶等免疫组织化学染色证实其为胰腺神经内分泌肿瘤。全组中有 8 例患者采用外周静脉血、1 例患者采用门静脉血进行特异性激素检测。对无法测定血清特异性激素患者, 则结合激素综合征和免疫组织化学染色以明确肿瘤类别。按照有丝分裂计数和 Ki-67 增殖指数明确肿瘤的分级, 如两者出现不一致的情况则采用分级更高的结果。采用欧洲神经内分泌肿瘤协会 (ENETS) 2006 年 TNM 疾病分期标准^[8]确定肿瘤分期。

1.3 随访

采用电话联合信访方式随访。将患者手术日作为生存时间起点。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。采用寿命

表法估计生存函数和计算生存率; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。生存情况的比较用 Log-rank 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析, Pairwise over strata 方法进行分组因素各水平间的两两比较。单因素 COX 分析计算风险率, COX 比例风险模型筛选预后因素。将患者年龄作为分类变量, 结合患者 WHO 分级和 TNM 分期, 以及其他主要的预后因素 (大血管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移、Ki-67 增殖指数) 进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 pNETs 患者临床病理学特征

2.1.1 组织病理学特点: 本组 pNETs 患者病理类型包括神经内分泌瘤、神经内分泌癌和混合性腺神经内分泌癌, 分别占 92.2% (94/102)、4.9% (5/102) 和 2.9% (3/102); WHO 分级 G1、G2、G3 级分别占 54.0% (55/102)、38.2% (39/102) 和 7.8% (8/102)。术后 46 例患者病理报告中检出淋巴结, 其中阳性率为 43.5% (20/46)。102 例患者中 21.6% (22/102) 有神经侵犯。神经内分泌标记物嗜铬粒蛋白 A、突触素和神经元特异性烯醇化酶的免疫组织化学染色阳性率分别为 90.4% (75/83)、46.3% (38/82) 和 97.3% (36/37)。

2.1.2 TNM 分期: 102 例 pNETs 患者中, 79.4% (81/102) 为病灶局限; 14.7% (15/102) 发生病灶侵犯邻近器官, 其中 11 例侵犯十二指肠和 (或) 胆管, 5 例侵犯胃, 1 例侵犯横结肠及其系膜, 2 例侵犯多个邻近器官; 5.9% (6/102) 出现远处转移 (全部转移至肝脏)。本组 pNETs 患者中 TNM I 期占 22.5% (23/102), II A 期占 28.4% (29/102), II B 期占 18.6% (19/102), III A 期占 9.8% (10/102), III B 期占 15.7% (16/102), IV 期占 5.0% (5/102)。

2.2 pNETs 患者的生存分析

2.2.1 年龄对预后的影响: 本组患者中, 按文献^[1,5]的标准将年龄 ≤ 30 岁、31~60 岁和 > 60 岁的患者分成 3 组, 分别为 9 例、68 例和 25 例, 3 组患者间生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.966, P > 0.05$)。两两比较结果显示, ≤ 30 岁与 31~60 岁两组患者生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.934, P > 0.05$); ≤ 30 岁与 > 60 岁两组患者生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.568, P > 0.05$); 31~60 岁和 > 60 岁两组患者生存率比较, 差异有统计学意义

($\chi^2 = 5.038, P < 0.05$)。生存曲线显示, ≤ 30 岁和 31~60 岁两组患者的生存率优于 >60 岁组。见图 1。

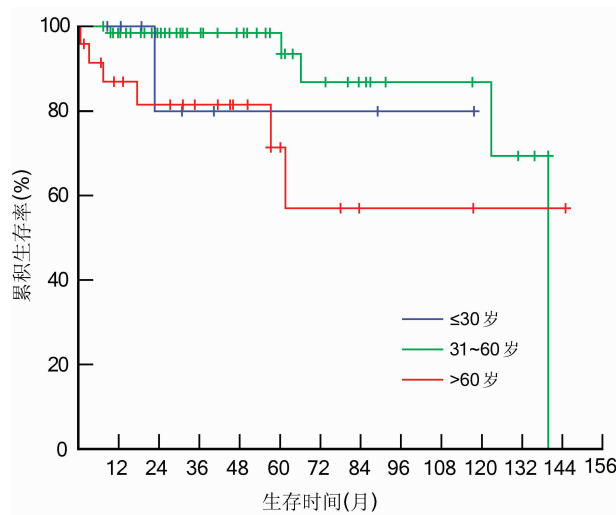


图1 ≤ 30 岁、31~60 岁和 >60 岁胰腺神经内分泌肿瘤患者的生存曲线

采用寿命表法对低龄组和高龄组患者生存率进行分析,结果显示低龄组患者与高龄组患者 5 年生存率分别为 97% 和 71%;10 年生存率分别为 87% 和 58%。Kaplan-Meier 法单因素分析结果显示,低龄组患者术后生存时间显著优于高龄组患者($\chi^2 = 4.717, P < 0.05$)。见图 2。

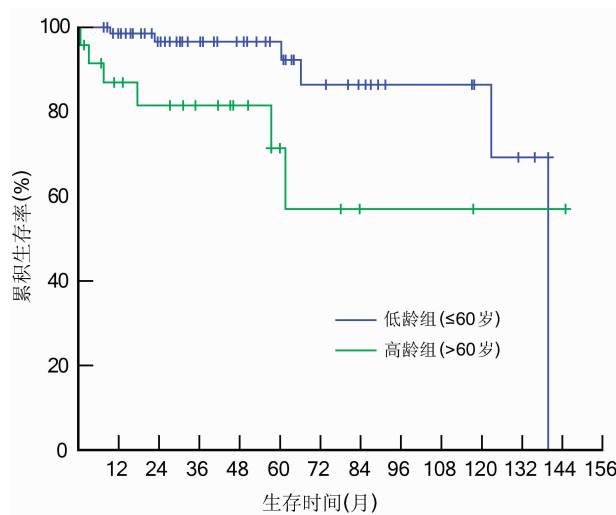


图2 低龄组与高龄组胰腺神经内分泌肿瘤患者的生存曲线

2.2.2 年龄对于 WHO 分级患者预后的影响:按 WHO 分级进行分层分析,发现年龄因素在不同分级的肿瘤中作用并不完全相同。(1)分级为 G1 级的低龄组和高龄组患者,5、10 年的生存率均为 100%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)分级为 G2 级的低龄组和高龄组患者,5、10 年生存率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.404, P < 0.05$)。(3)分级为

G3 级的低龄组和高龄组患者,5 年生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.471, P > 0.05$)。(4)分级为 G2、G3 级的低龄组和高龄组患者,5、10 年生存率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.158, P < 0.05$)。从 WHO 分级来看,分级较高的 G2、G3 级 pNETs 的高龄组患者行手术治疗的预后较差,而分级较低的 G1 级 pNETs 的高龄组患者与低龄组患者预后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表1 年龄对于 WHO 分级胰腺神经内分泌肿瘤患者预后的影响

WHO 分级	例数	生存率(%)		P 值	RR	95% 可信区间
		5 年	10 年			
WHO G1 级	55	100	100			
低龄组	41	100	100	>0.05	0.015	0.001 ~ 1.473
高龄组	14	100	100			
WHO G2 级	39	74	37	<0.05	7.054	1.250 ~ 39.796
低龄组	31	91	60			
高龄组	8	43	NC			
WHO G3 级	8	60	NC	>0.05	133.334	0.001 ~ 2.817
低龄组	5	100	NC			
高龄组	3	NC	NC			
WHO G2、G3 级	47	72	29	<0.05	7.689	1.897 ~ 31.161
低龄组	36	92	46			
高龄组	11	33	NC			

注:NC 为无法计算;低龄组 ≤ 60 岁,高龄组 >60 岁

2.2.3 年龄对于 TNM 分期患者预后的影响:以 ENETS 2006 TNM 分期进行分层分析:(1)TNM I、II、III、IV 期的低龄组和高龄组患者生存率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。(2)TNM I、II 期的低龄组和高龄组患者 5、10 年生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.283, P > 0.05$)。(3)TNM III、IV 期的低龄组和高龄组患者 5、10 年生存率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.375, P < 0.05$)。从 ENETS 2006 TNM 分期来看,TNM III、IV 期的高龄组 pNETs 患者行手术治疗的预后较差,而 TNM I、II 期的高龄组 pNETs 患者与低龄组患者预后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2.4 多因素分析:将 Kaplan-Meier 法单因素分析得出的影响预后的因素:高龄(>60 岁)、大血管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移、Ki-67 增殖指数等进行多因素 COX 分析,筛选独立预后因素。分析结果显示,年龄 >60 岁和大血管侵犯是影响预后的独立因素,年龄 >60 岁是影响 pNETs 患者术后预后的重要独立因素。见表 3。

表 2 年龄对于 ENETS TNM 分期胰腺神经内分泌肿瘤患者预后的影响

TNM 分期	例数	生存率(%)		P 值	RR	95% 可信区间
		5 年	10 年			
TNM I、II 期	71	98	89			
低龄组	56	98	92	>0.05	1.898	0.172 ~ 21.012
高龄组	15	100	78			
TNM III、IV 期	31	67	52			
低龄组	21	94	24	<0.05	4.737	1.117 ~ 20.083
高龄组	10	67	24			

注:ENETS:欧洲神经内分泌肿瘤协会;低龄组≤60岁,高龄组>60岁

表 3 影响胰腺神经内分泌肿瘤患者预后的多因素分析

因素	b 值	标准误	P 值	RR	95% 可信区间
大血管侵犯	2.549	1.123	<0.05	12.795	1.417 ~ 115.501
高龄(>60 岁)	2.155	0.959	<0.05	8.626	1.317 ~ 56.496

2.3 随访结果

随访时间为手术日起至 2011 年 7 月 23 日,随访率为 86.3% (88/102),中位随访时间为 31.1 个月。全组患者总的中位生存时间为 139.8 个月;1、2、5 及 10 年的生存率分别为 96%、93%、90% 和 80%。随访期间 12 例患者因术后肿瘤复发死亡,其中 1 例高龄患者因肿瘤复发再次手术。生存时间最长的 1 例患者在随访 145 个月之后仍生存。

3 讨论

西班牙和美国的研究结果均表明年龄是影响 GEP-NENs 患者预后的因素,但文献未证实年龄是独立预后因素^[3,9-10]。本研究结果发现年龄是术后 pNETs 患者重要的独立预后因素。随着年龄增长,特别是年龄>60 岁的高龄患者,手术治疗的效果较差,肿瘤复发和转移风险随之增加,中、长期生存率随之下降。特别是对于 WHO 分级较高(G2、G3 级)的患者,高龄组手术治疗的预后较低龄组差;同样的对于 TNM 分期较高(III、IV 期)的患者,高龄组手术治疗的预后亦较低龄组差。综上表明,临床意义上局部进展期或晚期,组织病理学意义上分级较高的高龄(>60 岁)pNETs 患者较低龄患者预后差。鉴于本研究是单中心回顾性病历资料调查,入选病例均为行手术治疗的 pNENs 患者,只能代表部分 pNETs 患者群体;分层分析中各层样本量均较小,各层数量不均衡,不可避免存在一定偏倚。因此,分析结果时还应考虑到这些因素的影响。年龄对 pNETs 患者预后的影响尚待更大规模、多中心的研究资料加以证实。

高龄患者预后较差的机制可能与相关信号传导通路发生更加显著的激活有关。PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节许多正常的生物过程,并与肿瘤形成密切相关。其中 Akt 和 mTOR 是细胞代谢、生长、增殖和血管形成的核心调控者。PNET、TSC2、NF1 和 VHL 基因突变激活 Akt/mTOR,NET 细胞中表达的 IGF-1 和 VEGF 激活 mTOR,上游发生的各种变更作用于 Akt/mTOR 通路使之活化,打开了 NENs 生长的开关^[11-12]。高龄患者较非高龄患者可能更容易发生多个抑癌基因突变,信号传导通路更易失控,使 pNETs 细胞中更易持续高表达 Akt/mTOR,致促肿瘤进展和转移的信号通路发生更加显著的激活,使肿瘤生长更快、增殖活性更强,预后较差。

我们的研究结果显示:pNETs 患者行根治性手术切除后预后普遍良好,全组患者的中位生存时间为 139.8 个月。与其他恶性肿瘤比较,pNETs 进展缓慢,预后较好,5、10 年生存率可分别达到 90% 和 80%^[13]。这可见根治性手术可以让患者在生存上得到显著获益。无论是有功能的还是无功能的 pNETs,手术是达到治愈目的的最有效手段^[14]。即使肿瘤已经发生胰周组织侵犯或远处转移,也应尽可能通过手术切除原发灶、转移灶以及淋巴结清扫,以降低肿瘤负荷,提高患者的生命质量。虽然高龄是行手术治疗 pNETs 患者的重要预后不良因素,也是行根治性手术治疗前需要考虑的风险因素,但并不是手术绝对的禁忌证,在做好围手术期措施后行根治性手术是安全的,生存时间可显著延长。

参考文献

[1] Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero 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). Ann Oncol,2010,21(9):1794-1803.

[2] Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. Semin Oncol,2010,37(6):594-618.

[3] Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. Endocr Relat Cancer,2008,15(2):409-427.

[4] Grimelius L, Hultquist GT, Stenkvist B. Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumours in autopsy material. Virchows Arch A Pathol Anat Histol,1975,365(4):275-288.

[5] 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 Clin Oncol,2008,26(18):3063-3072.

[6] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of the tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010.

- [7] 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. 中华病理学杂志, 2011, 40(4): 257-262.
- [8] Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch, 2006, 449(4): 395-401.
- [9] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer, 2003, 97(4): 934-959.
- [10] Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. J Clin Oncol, 2011, 29(17): 2372-2377.
- [11] Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21(1): 163-172.
- [12] von Wichert G, Jehle PM, Hoefflich A, et al. Insulin-like growth factor- I is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells. Cancer Res, 2000, 60(16): 4573-4581.
- [13] 施晨晔, 靳大勇, 王单松, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤的治疗及生存分析. 中华胰腺病杂志, 2009, 9(1): 18-20.
- [14] 王槐志, 徐士炳, 陈秋, 等. 45 例功能性胰腺内分泌肿瘤的诊治和疗效. 中华消化外科杂志, 2010, 9(5): 341-343.
- (收稿日期: 2012-01-16)
(本文编辑: 陈敏)

第 4 届亚太肝胆胰协会学术会议通知

由亚太肝胆胰协会(A-PHPBA)主办、第二军医大学东方肝胆外科医院承办的第 4 届亚太肝胆胰协会学术大会将于 2013 年 3 月 27-30 日在上海国际会议中心举办。

亚太肝胆胰协会是亚太地区肝胆胰外科领域最具影响力的学术组织,每 2 年召开 1 次学术大会,前 3 届分别在日本、泰国和澳大利亚召开。本届大会是我国肝胆胰外科领域举办的首次大规模的国际性会议,预计将有超过 1000 名国内外学者参会。大会将采用继续教育培训、专家主题演讲、视频交流、学术辩论等形式对肝胆胰疾病的研究进行研讨,旨在交流国内外肝胆胰疾病研究新动向、新趋势、新方法,为了解国际肝胆胰领域前沿、寻求高层次合作交流搭建平台。

诚挚邀请全国肝胆胰研究领域的各位同行踊跃投稿,并参加此次肝胆胰领域的学术盛会。投稿截止时间为 2012 年 10 月 1 日。

大会官方网址: <http://aphpba2013shanghai.org>。

第 15 届全国胆道外科暨第 11 届全国脾脏外科学术会议征文通知

第 15 届全国胆道外科暨第 11 届全国脾脏外科学术会议将于 2012 年 11 月 9-11 日在四季如春、美食如云的花城广州市召开。本届大会由中华医学会外科学分会胆道外科学组和脾功能及脾脏外科学组共同主办,《中华外科杂志》、《中华消化外科杂志》、《中国实用外科杂志》、《中华普通外科学文献(电子版)》编辑部联合协办,中山大学附属第一医院、孙逸仙纪念医院、广州军区总医院、广东省人民医院、南方医科大学南方医院、广州医学院附属第二医院承办。

本次会议名誉主席为黄志强院士、夏穗生教授,大会主席为赵玉沛院士、姜洪池教授和董家鸿教授。会议将邀请国内外著名专家作专题报告,介绍肝胆胰脾外科领域的临床新技术、新进展,并设置手术录像多媒体演示专场,将会有来自全国各地的 1000 多位外科同行参加。会议为中华医学会 I 类全国学术会议,并将授予国家 I 类继续教育学分。热烈欢迎全国同道积极投稿参会。

会议征文内容:肝胆胰脾、门脉高压等疾病的临床诊断、治疗、预防、病例报告、基础研究,普外手术技巧、改良、创新的手术录像。

征文要求:(1)未在国内外公开发刊物上发表的论文、综述、视频均可投稿;(2)稿件为 800 字以内的非结构式摘要;(3)务必写上姓名、单位、通讯地址、邮编、联系电话、Email 等,以便及时联系;(4)电子邮件投稿:请将文稿 Word 文档格式发送到: ddpzwk@126.com,如为文字稿件或多媒体光盘请邮寄:广东省广州市,中山大学附属第一医院普通外科办公室(510080),电子邮件、邮寄稿件请在主题或信封上务必注明“全国胆道外科及脾脏外科年会”字样。

本次会议截稿日期为 2012 年 9 月 30 日。咨询及联系方式:电话 020-87331428,传真 020-87331428。

无论文投稿希望参会者可联系上述电子邮件或电话索取会议正式邀请函。

全国胆道外科及脾脏外科学术会议组委会