

胃神经内分泌肿瘤的临床病理及诊治现状

徐新倩¹, 李 燕^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月11日; 发布日期: 2022年5月18日

摘 要

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NENs)是起源于弥散神经内分泌系统的一组异质性肿瘤群,可发生于全身各个部位,胃肠胰分布着多种神经内分泌细胞,是NENs最常见的发生部位。其中胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是一种少见且恶性程度较高的肿瘤,在临床中常被漏诊和误诊,随着检查技术的不断提高,临床研究的不断深入,其病理诊断及分级等方面也在不断精确,本文就近年来g-NENs的临床病理及诊治现状进行简单的概述,以供进一步的临床研究做参考。

关键词

胃肠胰神经内分泌肿瘤, 胃神经内分泌肿瘤, 流行病学, 病理特征, 免疫组化, 治疗, 预后

Clinical Pathology, Diagnosis and Treatment of Gastric Neuroendocrine Neoplasms

Xinqian Xu¹, Yan Li^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 11th, 2022; published: May 18th, 2022

Abstract

Neuroendocrine neoplasms are a group of heterogenous tumors originating from the diffuse neuroendocrine system, which can occur in various parts of the body. There are a variety of neuroendocrine cells distributed in the gastrointestinal and pancreatic region. Among them, gastric neuroendocrine neoplasms (G-Nens) are a rare and highly malignant tumor, which is often missed and misdiagnosed in clinical practice. With the continuous improvement of examination technology

*通讯作者。

and the deepening of clinical research, the pathological diagnosis and classification of gastric neuroendocrine neoplasms are becoming increasingly accurate. In this paper, the clinicopathology, diagnosis and treatment of G-Nens in recent years were briefly summarized for reference in further clinical studies.

Keywords

Gastrointestinal Pancreatic Neuroendocrine Tumors, Gastric Neuroendocrine Neoplasms, Epidemiology, Pathological Features, Immunohistochemical, Treatment, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

NENs 是泛指所有起源于肽能神经元和神经内分泌细胞, 从表现为惰性、缓慢生长的低度恶性到高转移性等明显恶性的一系列的异质性肿瘤。WHO 最新的分类将其明确划分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET, 高分化, 任何级别)、神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC, 低分化, 定义为高级别)以及混合型神经内分泌-非神经内分泌混合瘤(mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm, MiNEN) [1]。胃肠道作为最大的神经内分泌器官, 发生的胃肠神经内分泌肿瘤最为常见[2]。近年来, 随着医学检查方法的不断提高及普及, 胃肠胰神经内分泌肿瘤的检出率也在不断增加, 明确其临床病理表现, 对提高其确诊率起到积极意义。本文就胃神经内分泌肿瘤的临床病理和治疗现状进行综述。

2. 流行病学

近年来, 胃肠胰神经内分泌肿瘤的发病率不断上升, 一方面可能是由于医学工作人员增加了对该疾病的认识, 另一方面可能与相关检查的普及不断增加有关。根据美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库显示, 在一项从 1973~2012 年的回顾性研究中, 美国的胃肠胰 NEN 的发病率约为 3.56/10 万人, 欧洲的发病率约为 1.33~2.33/10 万人, 近 40 年来, 胃肠胰 NEN 的发病率增长了 3.65~4.8 倍, g-NENs 占胃肠道 NEN 的 8.7% [3] [4]。

3. 分类和分级

2019 年世界卫生组织对胃肠胰神经内分泌肿瘤的分类及分级系统进行了重新定义, 具体为: NET G1 级, 分裂象 < 2 个/10HPF, Ki-67 增殖指数 < 3%; NET G2 级, 分裂象 2~20 个/10HPF, Ki-67 增殖指数 3%~20%; NET G3 级, 分裂象 > 20 个/10HPF, Ki-67 增殖指数 > 20%。分化差的 NEC: 包括小细胞型(SCNEC)和大细胞型(LCNEC), 核异型性明显, 分裂象 > 20 个/10HFP, Ki-67 增殖指数 > 20%。MiNEN: 肿瘤是 NET 与其他类型癌的混合, 每种成分均要大于 30%, 核分裂象和 Ki-67 增殖指数呈多样性[5]。如果分裂象和 Ki-67 增殖指数不一致, 则参照较高一级为准。

4. 分型

胃神经内分泌肿瘤的临床分型是决定治疗和判断预后的重要因素。现根据 WHO 于 2019 年出版的消化系统肿瘤的分类(第 5 版), 我国也适时对 g-NENs 做出调整, 使用新版的 WHO 三型分类法, 即分化良

好的 g-NETs 分 3 型, g-NEC 单独论述, 不再归于第 4 型[5] [6]。I 型 g-NET 在慢性萎缩性胃炎的基础上发生, 血清胃泌素增加, 胃镜下常可见胃底和胃体多发息肉样或粘膜下病变, 绝大多数病灶 < 1 cm, 转移的发生率 < 5%, 预后良好, 但易复发, 病理分级多为 G1 级; II 型 g-NET 胃泌素明显升高, 往往是在胃泌素瘤的基础上发生, 胃镜下一般可见胃粘膜肥厚、糜烂、溃疡, 胃底和胃体多发息肉样或粘膜下病变, 预后与合并的胃泌素瘤的严重程度相关, 病理分级为 G1 或 G2 级; III 型胃泌素正常, 单发居多, 胃镜下可见全胃单发粘膜下隆起或黏膜隆起型溃疡病变, 多数病灶 > 2 cm, 预后较差, 病理分级多为 G2 级, 转移多见[5] [7]。

5. g-NENs 的临床病理特征

5.1. g-NENs 的临床表现

g-NENs 常与一般的消化道疾病难以鉴别, 其临床特征无明显特异性, 一般以上腹部疼痛不适为主, 肿瘤多位于胃体部及贲门部。在一项临床病理资料的研究中[8], 研究者收集 148 名 g-NEN 患者的资料, 男性 111 例, 女性 37 例, 发病年龄在(61.5 ± 10.5)岁, 且男性患者的发病年龄大于女性。其中 22 例(14.9%)患者发生进食哽咽, 原发于贲门者 19 例(86.4%)。57 例(38.5%)患者主诉腹部饱胀感, 54 例(36.5%)主诉腹痛, 18 例(12.2%)有胃灼热或反酸, 20 例(13.5%)有呕血或黑便。此项研究中男性发病率高于女性, 其男女比与 Tsai 等研究结果相似[9], 然而美国研究发现女性 g-NEN 的发病率高于男性[10], 此种结果的差异不排除是地理环境或是饮食习惯的影响。在最新的 CSCO 指南中[11]指出, 来源于肠嗜铬细胞的 I 型 G-NET 男女比率为 0.4:1, II 型 NET 为 1:1, III 型 NET 男女之比则为 2.8:1, 故男女发病比率还需进一步扩大样本, 进行进一步研究。同时该项研究中, 以胃底或胃体 NEN 占 37.8% (56/148), 仅次于贲门(39.9%, 59/148), 与梁文全等[12]的研究相似。多项研究报道提示年龄、肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移、肿瘤分期是 g-NEN 患者的生存危险因素[13]。熊羽佳等[14]人对于原发性胃神经内分泌肿瘤的临床特点、病理及预后分析的研究中提示患者年龄 ≥ 60 岁、肿瘤有淋巴结或器官转移与 G3 级 NEN 患者不良预后有关联($P = 0.041, 0.025$), 并提出结论不同临床分型胃 NEN 的性别分布、年龄、胃镜特点、浸润转移情况、病理分级差异大, 高龄和肿瘤发生转移浸润是 G3 级胃 NEN 不良预后的危险因素。王超等[15]的研究也有相似的结论。然而孙大川等[16]的研究结果与之不同, 提出患者的临床病理特征与生存预后无明显相关性。造成此现象的因素可能与收集的病例样本不足有关, 为进一步明确 g-NEN 的临床病理特征与预后的相关性, 可继续扩大样本量进行探讨。

5.2. NET G3 与 NEC 鉴别

病理学家从病理形态到基因水平深入对比两类不同的 NEN G3, 一致认为 NET G3 不同于 NEC, 两者从病变演变过程到分子机制均存在差异[17] [18] [19]。NET G3 常伴有经典的 NET G1/2 的区域, Ki-67 阳性指数在不同区域之间差别大, 通常以 20%~60%居多, 但偶尔在一些 NET G3 病例中, 局部区域 Ki-67 阳性指数可达 70%~80% [19] [20]。NEC 常表现为普遍的高于 NET G3 的 Ki-67 阳性指数[21]。2020 版中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识认为在区别 NET G3 和 NEC 上 Ki-67 阳性指数的作用有限, 可通过病理形态及相关基因进行鉴别[19]。目前的主流观点认为, NET G3 与 NEC 是具有不同遗传背景两种疾病, NET G3 不会进展为 NEC [22]。对于典型的 GEP-NET G3 和 NEC, 在组织病理形态上易于区分; 对于不典型者, 则需结合其他表现进行鉴别。若 NET G1、G2 组织中出现高增殖活性的成分, 则考虑为 NET G3; 若 NEN G3 组织中出现腺癌或鳞状细胞癌组织, 则考虑为 NEC。若患者既往有 NET 病史, 则多考虑仍为 NET G3 [22]。NET G3 与 NEC 在基因层面有很大的区别, NEC 常见的分子生物学异常中最具有特征性的是 TP53 或 Rb1 基因的突变。NET G3 的基因突变多表现为 DAXX/ATRX、MEN1 等基因的

异常[23] [24]。目前对于 NET G3 与 NEC 的临床病理特点还需进一步探索, 仍需进行多中心、大样本的前瞻性或回顾性研究, 进而提高临床诊断水平, 优化治疗策略, 改善患者预后。

5.3. G-NENs 的免疫组化

诊断胃肠胰神经内分泌肿瘤必做的免疫组化项目为上皮标记(如 CK8/18 等), 嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CgA), 突触素(synaptophysin, Syn)。这些检查项目可协助诊断, 评估肿瘤负荷及疗效。CgA 及 Syn 可在大多数胃肠胰神经内分泌肿瘤中检测到, 但在少数情况下, 一些低分化的 NEC 也可不表达。有研究显示, 大约有 1/4 的 NECs 中 CgA 与 Syn 是阴性的, 而 CgA 阳性的解释往往不足[25]。Ki-67 是病理分级的必备指标, 是位于细胞核内的一种非组蛋白, 可反应肿瘤细胞生长增殖的速度。有学者认为 Ki-67 高表达的胃肠胰-NENs 对铂类为基础的化疗方案敏感, 而 Ki-67 低表达的则相对抵抗[26] [27]。在 NORDIC 的研究显示, 在 G3 级患者中(Ki-67 < 55%), 接受以铂类为基础的化疗药, 其化疗药的反应率更低[26]。目前 Ki-67 增殖指数的判读标准主要是人工判读, 存在一些精确度低、主观性强、重复性差等缺点, 可通过数字化分析来减少上述缺点, 提高对肿瘤恶性程度分级的准确性[28]。除了这些必做的检查标记, 生长抑素受体 2 (somatostatin type 2 receptor, SSTR2)、O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 也是一些推荐选做的检查项目。胰岛素瘤相关蛋白 1 (insulinoma-associated protein 1, INSM1) 已成为一种额外的一般神经内分泌标记物[25]。在 Andrew M 等的 [25] 研究中, INSM1 在 93 个 NECs 队列中, 其阳性敏感性为 95%。亦有研究[29]显示, CD200 + INSM1 在诊断胃肠胰 NEN 是具有较高的灵敏度和特异性, 并可提示肿瘤的分级, 可作为 CgA + Syn 的补充。在郭茹菲等人对于 G-NENs 的病例特征的研究中[30], 142 例患者中, Syn 阳性率 100%, CgA 阳性率 67.60%, NET 中 CgA 阳性率高于 NEC, 证实了 Syn 敏感性较强, 而 CgA 特异性较强[31]。一旦确诊为 NEN, CgA 的准确性可达 60%~90%, 但作为一线诊断工具仍不适合[32]。胃肠胰 NENs 过度表达生长抑素受体, 最常见的为 SSTR2 和 SSTR5。关于 SSTR2, 它在胃肠道和胰腺原发性和转移性神经内分泌瘤中一致表达, 是一种潜在靶点[33]。SSTR 的表达随着恶性肿瘤和肿瘤分期的增加而降低[34]。有研究显示[35], 在对 163 名 Ki-67 > 20% 的胃肠胰 NEN 患者的免疫组化研究中, SSTR-2a 强阳性肿瘤的 Ki-67 指数明显低于阴性肿瘤(P = 0.003), 并提出 SSTR-2a 阳性的肿瘤患者有延长生存期的趋势。多种研究证实[36] [37] [38] [39] [40], SSTR-2a 的表达不仅仅局限在高分化的肿瘤, 在低分化的胃肠胰 NEN 中也有表达, 是总生存期的独立预后标志物。MGMT 是一种 DNA 修复酶, 可逆转由替莫唑胺等烷化剂造成的肿瘤细胞的 DNA 损伤[41], 其在正常组织和肿瘤组织中的表达不同[42]。在正常组织中的肝脏、淋巴和胃肠道等基因转录活性部位表达较高, 其沉默与蛋白表达的降低可能与肿瘤发生有关[41] [42] [43]。曾有来自瑞典的研究表明[44], 23 例 NEN 中 MGMT 的低表达率为 43%。也有研究[45]报道, NEC 中 MGMT 缺乏率相对较低, 为 6%。在 Chen 等人[42]的研究中, 174 例胃肠胰 NEN 患者肿瘤组织中 MGMT 的总表达率为 83.9%, 此项研究证明了 MGMT 蛋白在中国胃肠胰 NEN 患者中均高表达, 且 MGMT 的表达并不是一个预后因素。

6. 治疗

1) I 型 g-NETs 的治疗

I 型 g-NETs 的病灶多为散在的小息肉, 且肿瘤多 < 1~2 cm, 首选内镜下随访及内镜下切除治疗, 既往的外科手术治疗并不推荐。国内专家共识建议对于肿瘤 < 1 cm 的, 可内镜下随诊观察, 肿瘤 > 1 cm 的应当行 EUS, 根据浸润深度及淋巴结转移情况决定在内镜下行 EMR 或 ESD 切除还是外科手术切除治疗。ENETS 指南同样建议对于病灶 ≥ 1 cm 的 I 型 g-NENs 进行内镜下切除治疗。外科手术在治疗 I 型 g-NETs 中并不常见, 仅在肿瘤较大侵及肌层, 或者存在淋巴结转移的情况下才予以考虑。因此类型的患

者复发率较高, 故对于散在多发, 难以切净的息肉, 以及内镜下治疗后仍反复复发的患者, 可考虑应用 SSA 药物治疗, 比如奥曲肽、兰瑞肽[46] [47]。I 型 g-NETs 的预后较好, 但易复发, 且该类型的背景疾病为自身免疫性萎缩性胃炎, 萎缩性胃炎常导致非特异性的消化不良症状, 在自身免疫的基础上, 可因壁细胞抗体和内因子抗体导致胃酸分泌减少以及内因子缺乏, 进而引起维生素 B12 的吸收不良, 出现巨幼细胞性贫血和神经系统的病变, 此类病人需要补充维生素 B12。因胃酸缺乏导致缺铁性贫血的病人则需要补充铁剂。对于萎缩性胃炎的病人, 如果合并有 HP 感染, 需要进行抗 HP 治疗, 但是, 质子泵抑制剂在萎缩性胃炎的病人中可导致胃泌素的进一步升高, 因此原则上质子泵抑制剂禁用于 I 型 g-NETs。部分患者还可合并其他自身免疫性的疾病, 比如自身免疫性甲状腺炎等。对于 I 型 g-NETs 患者, 需定期复查, 2016 版 ENETS 指南中提到, 对于内镜下经过治疗的病人, 目前尚无确切的内镜随访时间, 但至少每两年复查一次。

2) II 型 g-NETs 的治疗

II 型 g-NETs 是 3 种 g-NETs 中发生率最低的, 其特点是合并有胃泌素瘤或 MEN1 综合征, 在进行治疗之前, 首先要相应的检查来明确原发胃泌素瘤和胃 NET 的位置、大小、浸润深度及可切除性。对于评估后可切除的病灶, 可通过外科手术切除胃泌素瘤及其他合并的神经内分泌肿瘤, 对于胃局部病灶的处理, 同样要根据肿瘤的大小、浸润深度及有无淋巴结转移等方面来考虑是进行内镜下切除、胃局部切除还是部分切除±淋巴结的清扫, 一般在胃泌素瘤切除后胃原发病灶会出现退缩甚至消失。对于肿瘤无法切除或是患者拒绝接受手术时, 可给予生长抑素类似物来抑制胃泌素瘤, 使得胃泌素释放较少, 胃内息肉样病缩小, 同时可给予 PPI 进行抑酸对症处理。需要注意的是, 胃泌素瘤常发生在十二指肠和胰腺, 也有 MEN1 相关的遗传性疾病, 患者可能会出现甲状旁腺、垂体、肾上腺等病变, 故对于此类患者, 建议进行多学科讨论后再给予明确的治疗方案[19] [46]。

3) III 型 g-NETs 的治疗

对于 III 型 g-NETs, 其组织病理学可以是 NET G1/G2/G3, 最常见的是 G2, 2021 版 CSCO 指南中关于胃神经内分泌肿瘤诊治中指出, 若肿瘤侵及固有肌层(T2)及以上, 或伴淋巴结转移, I 级推荐就是根治性切除+淋巴结清扫, 手术切除范围及淋巴结清扫范围可以参照胃腺癌的手术原则, 指南推荐区域淋巴结清扫个数 ≥ 15 枚; 当然在 EUS 及其他影像学充分评估无淋巴结转移的情况下也可考虑行胃肿瘤局部切除术。如果肿瘤 < 1 cm, 未侵及固有肌层(T1)、低级别(G1 级), 且 EUS 以及其他影像学评估无胃周淋巴结转移, 可考虑行内镜下切除[13]。2021 版 NCCN 指南提出针对局限性的 G1/G2, 病灶 ≤ 1 cm 且呈低级别时, 更推荐进行积极外科手术及淋巴结的清扫[48]。

4) NEC 的治疗

NEC 的细胞分化程度为低分化, 恶性程度高, 局限性的 NEC 的治疗目前尚无明确的定论, 基于肿瘤部位及患者情况, 可参照胃腺癌的标准, 选择手术切除联合术后(放)化疗、新辅助(放)化疗联合手术切除、单独化疗或单独放疗等。首选化疗方案为顺铂(或卡铂)联合依托泊苷[49]。术后辅助放疗 CSCO 指南仅推荐用于有高危复发风险的患者。对于局部进展期 g-NEC, 能否行围手术期治疗(如新辅助化疗或新辅助放疗)以充分分期及提高根治性切除率, 尚未见文献报道[46]。

5) 伴有远处转移的 g-NET 的治疗

局部治疗: 2017 年 ENETS 对 NENs 的肝转移进行了分型, 总体分为 3 型, 1 型是指任何大小的肝脏单发转移灶; 2 型是指孤立较大肝转移灶伴多个小肝转移灶且双肝叶均受累; 3 型则是弥漫型, 肝脏弥漫转移, 左右肝叶均受累。单纯肝转移患者分级为 NET G1/G2 时, 其中 1 型肝转移推荐原发灶和转移灶的根治性切除, 如果患者存在手术禁忌或不适合手术切除, 则可考虑行消融治疗或 TAE/TACE; 2 型患者同 1 型患者一样首选原发灶及转移灶的根治性切除, 此种类型是肝转移中最复杂而且也是最需要经 MDT

讨论的类型, 原发灶和转移灶切除可选择同期或分期手术; 对于 3 型患者的 I 级推荐为原发灶的切除[11]。对于不可切除肝转移的患者, 肝移植也是一个可选择的治疗方法, 但在进行肝移植之前, 必须仔细评估筛选, 经过有经验的 MDT 慎重讨论后, 再决定是否可行肝移植治疗[4]。

全身治疗: 主要包括抗肿瘤增殖和控制激素相关症状。a) 抗肿瘤增殖有生物治疗、靶向治疗及、化疗及 PRRT。生物治疗主要是生长抑素类似物(SSA)和干扰素(IFN- α), 根据 PROMID 和 CLARINET 的 III 期随机安慰剂对照临床研究结果, 推荐 SSA 作为一线治疗, 用于进展缓慢、Ki-67 指数 $\leq 10\%$ 的 SSTR 阳性的晚期胃肠胰 NETs 的治疗, 而 IFN- α 因为不良反应较多, 多在其他药物无效或不适用时, 用于高分化的 NETs [11] [49]; 靶向药物主要是索凡替尼及依维莫司, 索凡替尼作为我国自主研发的 TKI 药物, 可同时作用于 VEGFR1/2/3, FGFR1 和 GSF-IR 靶点, 具备了抗血管生成和抗免疫逃逸的双重作用机制[50], 在 SANET-ep 研究中, 用于治疗病情进展的晚期非胰腺 NETs, 中位 PFS 从安慰剂组的 3.8 个月延长至索凡替尼组 9.2 个月, 现已进入我国 CSCO 指南中, 用于转移性胃肠道 G1/G2 的 I 级推荐。依维莫司是 mTOR 抑制剂, 现推荐用于病情进展的无功能性非胰腺 NETs, 而对于功能性的胃肠胰 NEN, 可考虑将 SSA 与依维莫司联用。目前 CSCO 指南将 PRRT 治疗作为转移性胃肠道 G1/G2 分层的 II 级推荐、G3 分层的 III 级推荐, 但在我国尚未批准用于临床治疗, 同时生长抑素受体显像是筛选 PRRT 治疗的必要检查, 用于明确病灶 SSTR 表达程度和肿瘤负荷, 主要适用于 SSTR2 表达阳性者。其主要不良反应为骨髓抑制、肾功能损伤和肝功能衰竭, 治疗过程中应密切监测。化疗作为 III 级推荐, 在其他治疗方法无效, Ki-67 较高或肿瘤显著进展的患者中可考虑化疗, 主要包括 CAPTEM, 链脲霉素为基础的方案和 FOLFOX 等。b) 控制激素相关症状最常用的为 SSA, 主要包括长效奥曲肽和兰瑞肽水凝胶。伴有类癌综合征患者使用常规剂量效果控制不佳时可考虑增加 SSA 的剂量。对于胃泌素瘤高胃酸分泌需要高剂量 PPI 治疗, 通常每天给药 2 次, 也可考虑使用 SSA 控制激素症状[11]。

6) 伴有远处转移的 g-NEC 的治疗

2020 年的 ESMO 指出, 进展期或转移性的 NEC 是手术的绝对禁忌症, 推荐顺铂或卡铂联合依托泊苷用于 NEC 的一线治疗。2021 年的 CSCO 指南同样将该方案作为一线治疗, 同时伊立替康联合顺铂也作为可考虑的方案。NORDIC NEC 研究指出 Ki-67 指数与化疗反应显著相关, Ki-67 $\geq 55\%$ 的患者, 对以铂类为基础的化疗有效率显著高于 Ki-67 $< 55\%$ 的患者, 但是 OS(总生存期)却显著下降。对于 Ki-67 $\geq 55\%$ 的患者, 首选 EP/EC, 而 Ki-67 $< 55\%$ 的患者, 结合分化程度一线治疗也可以考虑以替莫唑胺为主的治疗方案[51]。目前二线治疗尚缺乏标准治疗方案, 可考虑采用依托泊苷+顺铂、替莫唑胺联合卡培他滨、伊立替康+顺铂、FOLFOX、FOLFIRI、替莫唑胺单药等方案。PD1/PD-L1 抑制剂联合化疗已经在小细胞肺癌上得到良好的效果, 但在 g-NEC 的应用还需进一步验证, 对于存在 dMMR/MSI-H 或 TMB-H 的患者, 也可考虑用帕博利珠单抗治疗。近年来, 免疫检查点抑制剂的治疗也逐渐用于既往已接受过系统治疗且持续进展, 同时缺乏标准治疗的转移性 NEC。

7. 预后及随访

根据一系列的研究显示, 年龄(>60 岁)和肿瘤 TNM 分期是影响患者预后的独立危险因素。I 型、II 型 g-NETs 的预后生存率较好, 但 II 型较 I 型差, I 型 5 年生存率可到达 100%, II 型则降到 60%~90%, III 型患者 5 年生存率下降到 $< 50\%$ 。对于患者的随访是基于临床检查(肿瘤和功能综合征的控制情况均需评估)和常规影像学检查。针对内镜下随访和治疗的 I 型 g-NET 的患者, 建议每 6~12 个月随访一次共 5 年, 包括胃镜和相关化验(维生素 B12 和甲状腺功能), 5 年后每年随访一次。R0/R1 术后的 I 型 g-NET 和 g-NEC 的患者, 建议每 3~6 个月随访一次共 5 年, 以后每年随访一次; 而对于姑息切除、未切除或转移的患者, 则建议每 2~3 个月随访一次。在每次随访过程中, 要进行 CgA、肿瘤相关激素、NSE 及内镜

CT、MRI 等检查, 如果 CgA 不升高, 则 NSE 作为替代性生物标志物主要用于 NET G2 或 NEN G3 肿瘤中, NSE 在诊断时升高, 可能对晚期 NENs 有预后价值。

8. 结语

g-NENs 作为一种高度异质性肿瘤, 随着近年来患病率的不断升高, 对临床医生的要求也在不断增加, 提高该病的早诊率及治疗是我们的目标。目前完全针对 g-NENs 的病理标记物尚未明确, 关于其临床病理特征的研究仍需进一步扩大深入了解, 以期发现更多具有代表性的标记物, 进一步完善病理诊断分级, 提高诊疗率, 为精准治疗提供帮助, 在诊断明确的基础上, 综合患者的肿瘤功能状态、生长速度、可切除性、肿瘤负荷及药物使用情况, 制定合理的治疗方案, 从而改善患者的生存质量, 延长生存期。

参考文献

- [1] Gonzalez, R.S. (2020) Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Surgical Pathology Clinics*, **13**, 377-397. <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.04.002>
- [2] 李晓玲, 等. 177 例胃肠神经内分泌肿瘤的临床病理分析[J]. 广东医科大学学报, 2021, 39(3): 357-360.
- [3] Dasari, A., et al. (2017) Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*, **3**, 1335-1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
- [4] Pavel, M., et al. (2020) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **31**, 844-860. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
- [5] WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019) WHO Classification of Tumors: Digestive System Tumours. 5th Edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- [6] 李远良, 罗杰, 谭煌英. 胃神经内分泌肿瘤的分型诊治进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(9): 857-861.
- [7] 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020 广州) [J]. 中华消化杂志, 2021, 41(2): 76-87.
- [8] 熊羽佳, 等. 胃神经内分泌肿瘤 148 例临床病理特征和预后分析[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(6): 407-410.
- [9] Tsai, H.J., et al. (2013) The Epidemiology of Neuroendocrine Tumors in Taiwan: A Nation-Wide Cancer Registry-Based Study. *PLoS ONE*, **8**, e62487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062487>
- [10] Yao, J.C., et al. (2008) One Hundred Years after "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3063-3072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>
- [11] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 神经内分泌肿瘤诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [12] 梁文全, 等. 104 例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(4): 427-431.
- [13] 梁文全, 等. 240 例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020(1): 38-43.
- [14] 熊羽佳, 等. 原发性胃神经内分泌肿瘤的临床特点、病理及预后分析[J]. 中华内科杂志, 2020(4): 297-302.
- [15] 王超, 等. 117 例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征和预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(5): 239-246.
- [16] 孙大川, 等. 胃混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤的临床病理特征和预后分析[J]. 中国医刊, 2021, 56(6): 651-654.
- [17] Basturk, O., et al. (2015) The High-Grade (WHO G3) Pancreatic Neuroendocrine Tumor Category Is Morphologically and Biologically Heterogenous and Includes Both Well Differentiated and Poorly Differentiated Neoplasms. *The American Journal of Surgical Pathology*, **39**, 683-690. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000408>
- [18] Tang, L.H., et al. (2016) Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors with a Morphologically Apparent High-Grade Component: A Pathway Distinct from Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Clinical Cancer Research*, **22**, 1011-1017. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0548>
- [19] 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2020 版) [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(1): 14-20.
- [20] 黄丹, 等. 胃肠胰高增殖活性神经内分泌肿瘤 60 例临床病理学特征和预后分析[J]. 中华病理学杂志, 2020(1): 12-13-14-15-16.
- [21] Busico, A., et al. (2020) Gastroenteropancreatic High-Grade Neuroendocrine Neoplasms: Histology and Molecular Analysis, Two Sides of the Same Coin. *Neuroendocrinology*, **110**, 616-629. <https://doi.org/10.1159/000503722>

- [22] 樊知遥, 等. 胃肠胰 G3 级神经内分泌瘤的诊治进展[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(8): 704-710.
- [23] 高鹤丽, 徐近, 虞先濬. 分化好的胃肠胰神经内分泌瘤 G3 的诊治新进展[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(7): 567-573.
- [24] Shamir, E.R., *et al.* (2019) Identification of High-Risk Human Papillomavirus and Rb/E2F Pathway Genomic Alterations in Mutually Exclusive Subsets of Colorectal Neuroendocrine Carcinoma. *Modern Pathology*, **32**, 290-305. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0131-6>
- [25] Bellizzi, A.M. (2020) Immunohistochemistry in the Diagnosis and Classification of Neuroendocrine Neoplasms: What Can Brown Do for You? *Human Pathology*, **96**, 8-33. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.002>
- [26] 周越, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤中 Ki-67 的表达及其预后的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(6): 506-510.
- [27] Oberg, K. (2010) Neuroendocrine Tumors (NETs): Historical Overview and Epidemiology. *Tumori*, **96**, 797-801. <https://doi.org/10.1177/030089161009600530>
- [28] 涂轶, 等. 基于 Ki-67 增殖指数判定的数字化分析在胃肠胰神经内分泌肿瘤分级中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(7): 875-877.
- [29] Cao, Z., *et al.* (2021) Expression of CD200 and INSM1 in Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms and Its Diagnostic Values. *Chinese Journal of Pathology*, **50**, 1134-1138.
- [30] 郭茹菲, 等. 胃神经内分泌肿瘤的病理学特征及临床意义[J]. 河南医学研究, 2021, 30(14): 2525-2529.
- [31] Kyriakopoulos, G., *et al.* (2018) Histopathological, Immunohistochemical, Genetic and Molecular Markers of Neuroendocrine Neoplasms. *Annals of Translational Medicine*, **6**, 252. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.27>
- [32] Marotta, V., *et al.* (2018) Chromogranin A as Circulating Marker for Diagnosis and Management of Neuroendocrine Neoplasms: More Flaws than Fame. *Endocrine-Related Cancer*, **25**, R11-R29. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0269>
- [33] Terlević, R., *et al.* (2019) Somatostatin Receptor SSTR2A and SSTR5 Expression in Neuroendocrine Breast Cancer. *Annals of Diagnostic Pathology*, **38**, 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.11.002>
- [34] Popa, O., *et al.* (2021) The New WHO Classification of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors and Immunohistochemical Expression of Somatostatin Receptor 2 and 5. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, 1179. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10613>
- [35] Nielsen, K., *et al.* (2020) P53, Somatostatin Receptor 2a and Chromogranin A Immunostaining as Prognostic Markers in High Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6498-z>
- [36] Konukiewicz, B., *et al.* (2017) Somatostatin Receptor Expression Related to TP53 and RB1 Alterations in Pancreatic and Extrapaneatic Neuroendocrine neoplasms with a Ki67-Index above 20. *Modern Pathology*, **30**, 587-598. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.217>
- [37] Sorbye, H., Baudin, E. and Perren, A. (2018) The Problem of High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors, Neuroendocrine Carcinomas, and Beyond. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, **47**, 683-698. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.05.001>
- [38] Kaemmerer, D., *et al.* (2015) Inverse Expression of Somatostatin and CXCR4 Chemokine Receptors in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms of Different Malignancy. *Oncotarget*, **6**, 27566-27579. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4491>
- [39] Binderup, T., *et al.* (2010) Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, 123I-MIBG Scintigraphy, and 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*, **51**, 704-712. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.069765>
- [40] Brunner, P., *et al.* (2017) The Prognostic and Predictive Value of sstr(2)-Immunohistochemistry and sstr(2)-Targeted Imaging in Neuroendocrine Tumors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **44**, 468-475. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3486-2>
- [41] Sharma, S., *et al.* (2009) Role of MGMT in Tumor Development, Progression, Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Anticancer Research*, **29**, 3759-3768.
- [42] Yang, Q.C., *et al.* (2014) Expression of O(6)-methylguanine DNA Methyltransferase (MGMT) and Its Clinical Significance in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasm. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 4204-4212.
- [43] Christmann, M., Verbeek, B., Roos, W.P. and Kaina, B. (2011) O(6)-Methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) in Normal Tissues and Tumors: Enzyme Activity, Promoter Methylation and Immunohistochemistry. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1816**, 179-190. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2011.06.002>
- [44] Ekeblad, S., *et al.* (2007) Temozolomide as Monotherapy Is Effective in Treatment of Advanced Malignant Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research*, **13**, 2986-2991. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2053>

- [45] Welin, S., *et al.* (2011) Clinical Effect of Temozolomide-Based Chemotherapy in Poorly Differentiated Endocrine Carcinoma after Progression on First-Line Chemotherapy. *Cancer*, **117**, 4617-4622. <https://doi.org/10.1002/cncr.26124>
- [46] 王玮, 周志伟. 胃神经内分泌肿瘤的外科治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(10): 849-853.
- [47] Delle, F.G., *et al.* (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*, **103**, 119-124. <https://doi.org/10.1159/000443168>
- [48] Shah, M.H., *et al.* (2021) Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 839-868. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0032>
- [49] 陈洛海, 陈洁. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治最新国际指南解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(10): 843-848.
- [50] Xu, J., *et al.* (2019) Surufatinib in Advanced Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Phase Ib/II Trial. *Clinical Cancer Research*, **25**, 3486-3494. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2994>
- [51] Spada, F.A.L.M. (2015) Chemotherapy with Capecitabine plus Temozolomide (CAP-TEM) in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms (NENs): An Italian Multicenter Retrospective Analysis. *Neuroendocrinology: International Journal for Basic and Clinical Studies on Neuroendocrine Relationships*, **102**, 121.