



胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治进展

程月鹃, 白春梅*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院肿瘤内科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: baichunmei1964@163.com

收稿日期: 2021-06-08; 接受日期: 2021-07-17; 网络版发表日期: 2021-08-19

摘要 胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)是一组起源于神经内分泌系统的具有高度异质性的恶性肿瘤, 在过去30年中其发病率逐渐升高. 分子生物学研究结果表明, 不同分级和不同原发部位的NENs具有不同的分子特征, 可能是NENs临床表现异质性的原因. 手术仍然是治愈局限期GEP-NENs的方法, 术后辅助治疗缺少前瞻性临床研究数据的支持. 晚期GEP-NENs患者的治疗需要多学科合作, 包括症状控制和抗肿瘤增殖. 随机对照临床研究结果证实, 多种药物及肽受体放射性核素治疗可以延缓晚期胃肠胰神经内分泌瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs)的疾病进展, 但晚期神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)的治疗仍缺少大样本前瞻性研究结果, 含铂方案化疗仍是首选一线治疗方案, 免疫检查点抑制剂的作用需进一步研究证实. 本文将对国内外及北京协和医院在胃肠胰神经内分泌肿瘤领域的基础及临床研究进展作一综述.

关键词 神经内分泌肿瘤, 诊断, 治疗

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是起源于神经内分泌细胞、具有高度异质性的肿瘤, 可发生于全身许多部位, 其中最常发生于消化系统, 其次是肺. 部分胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)具有分泌多种肽类激素和生物胺的能力, 因此可以表现为功能或无功能的肿瘤. GEP-NENs根据其起源部位可能具有不同的临床特征, 与胚胎学起源于内胚层的消化管(包括前肠、中肠、后肠)神经内分泌细胞具有相似性. NEN包括高分化神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NETs)和低分化神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NECs). 本文将对近年国内外及

北京协和医院在GEP-NENs诊断治疗领域的进展作一回顾与综述.

1 流行病学

GEP-NENs的发病率逐年增加. 根据美国监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER)数据库统计数据, 1997~2011年间, GEP-NENs的发病率增加了6倍以上, 估计为每年3.56/10万, 局限期疾病发病率增加高于转移性疾病^[1]. 欧洲GEP-NENs的发病率也有所增加, 约为1.33~2.33/10万^[2,3]. 近年来, 我国对GEP-NENs的报道亦逐渐增多,

引用格式: 程月鹃, 白春梅. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 948-956

Cheng Y J, Bai C M. Progress in diagnosing and treating gastroenteropancreatic neoplasms (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 948-956, doi: [10.1360/SSV-2021-0189](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0189)

中国医学科学院肿瘤医院范金虎团队^[4]开展的一项基于医院的全国多中心10年(2001~2010年)回顾性研究,收集了三级医院的2010例病理确诊GEP-NENs住院病例,结果显示诊断病例数逐年增加,最常见的原发部位是胰腺(31.5%)和直肠(29.6%),其次是胃(27.0%)。近10年来,随着药物治疗的进展,北京协和医院肿瘤内科诊治的晚期GEP-NENs患者也显著增加,2010~2020年收治的新患者人数是1999~2009年的10倍,最常见肿瘤原发部位为胰腺(50.46%)。

2 病理诊断

GEP-NENs的确诊需要手术切除或活检标本的病理诊断,肿瘤的病理分类和分级对治疗决策的制定至关重要。2010年第4版《世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消化系统肿瘤分类》对GEP-NENs的命名、分类和分级作了修订^[5]。根据肿瘤增殖活性,即核分裂数和(或)Ki-67指数两项指标,分为高分化NET和低分化NEC。高分化NET被细分为G1或G2级肿瘤,而低分化NEC被认为等同于G3级肿瘤。为了规范我国GEP-NENs的病理诊断,2011年4月,“中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识”发表,系统性地介绍了GEP-NENs的命名、分类、分级的标准和方法、分期以及诊断和报告要点^[6]。2013年更新的中国共识是对2011版的补充^[7],提议将形态学不符合低分化NEC,分化良好而Ki67阳性指数超过20%的NEN命名为“高增殖活性的NET”,以区别于NEC G3。

2019年第5版《世界卫生组织(WHO)消化系统肿瘤分类》再次对GEP-NENs分类进行了更新, G1级肿瘤Ki-67阳性指数的界值由 $\leq 2\%$ 调整到 $< 3\%$,正式将增殖活性达到G3分级,但组织学形态和临床及生物学行为均不同于NEC的一部分NET命名为“高级别神经内分泌瘤(NET G3)”^[8]。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,两者预后转归不同,治疗策略也不同。第5版WHO分类未对NET G3的Ki-67阳性指数设立上限,而采用肿瘤分化程度来区分NET G3和NEC。同时将第4版WHO分类中混合性腺-神经内分泌癌(mixed adeno-neuroendocrine carcinoma, MANEC)更名为混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, MiNEN)。因为在一些病例中非神经内分泌肿

瘤的成分不限于腺癌,神经内分泌肿瘤的成分也可能为NET。此后,中华医学会病理学分会消化疾病学组、中国胃肠胰NEN病理诊断共识专家组也对2013版中国共识进行了更新,形成2020版“中国胃肠胰NEN病理诊断共识”^[9]。新共识对目前消化系统NENs病理诊断方面的困惑和问题,如NET G3和NEC的鉴别诊断,混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, MiNEN)的诊断等提出指导性意见。

3 分子病理研究进展

近年的研究发现不同原发部位和分化程度的GEP-NETs中存在基因组、表观遗传学和转录组差异。

对68例散发性胰腺NETs(pancreatic NETs, pNETs)的全外显子组测序结果发现, MEN1(44%), DAXX/ATRX(43%)是最常见的体细胞突变, 14%的肿瘤在mTOR通路相关基因中有突变,包括PTEN, PIK3CA^[10]。此后102例pNETs的全基因组测序研究报道了类似的发现^[11],并提出pNETs突变基因主要涉及四个通路:(i) DNA损伤修复;(ii) 染色质重塑;(iii) 端粒维持;(iv) mTOR激活。MEN1突变在肿瘤发生中起关键作用,而DAXX/ATRX突变或mTOR通路改变与患者相对较差的预后相关,但尚无证据支持基因改变可以作为治疗方案的选择依据^[12]。北京协和医院吴文铭团队^[13]对84例胰岛素瘤和127例无功能pNETs的全基因组测序发现胰岛素瘤和无功能pNETs呈现出不同的突变特征。同时伴有拷贝数变异(copy-number variation, CNV)(缺失或扩增)与DAXX/ATRX突变患者术后2年复发风险较无突变者或CNV无变化患者显著升高。瑞士生物信息研究所的Sadanandam等人^[14]进行的多组学分析还将pNET划分为三个分子亚型:(i) 胰岛素瘤样亚型的特征为低分级和转移风险小;(ii) 转移瘤样恶性程度最高;(iii) MEN1样/中间亚型显示中度转移风险,可以区分恶性程度不同的pNETs。上述研究结果有助于区分复发风险和恶性程度不同的pNETs,与临床病理因素相结合,制定合理治疗方案。

低分化pNECs与分化良好的pNETs的基因改变不同, pNEC患者中更常见Rb, TP53或KRAS基因的突变,这一区别可以协助鉴别NEC和NET G3,因为二者对含铂化疗方案反应及预后均不同^[15]。

胃肠道NETs基因突变率较pNETs低, 8%小肠NETs患者中存在*CDKN1B*基因突变或缺失, *CDKN1B*的突变状态与疾病表现、临床病程或预后无关, 并有较高的肿瘤内和肿瘤间异质性。60%~90%的小肠NETs有18号染色体的丢失, 其生物学意义尚未明确。在小肠原发灶及其转移灶之间检测到DNA甲基化的动态变化, 转移灶肿瘤具有更高的DNA甲基化水平, 表明表观遗传学改变可能在小肠NETs的疾病进展中起关键作用^[16~20]。

尽管上述分子生物学研究成果有助于解释GEP-NETs临床表现异质性, 但目前尚缺少前瞻性研究数据证实分子病理检测结果可应用于临床、选择复发高危人群接受术后辅助治疗或指导晚期患者选择治疗药物。

4 影像学诊断进展

常规影像学如计算机体层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是GEP-NETs的分期和疗效评估的主要检查方法。放射性核素显像在NETs诊断中具有重要作用, 不仅可以检测病灶, 协助肿瘤分期, 还可以筛选有资格接受生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA)或肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)的患者。生长抑素受体显像是NETs患者功能成像的常用方法, 主要基于肿瘤生长抑素受体(somatostatin receptors, SSTR)表达。近年来, 镓-68(⁶⁸Ga)-DOTATATE PET/CT扫描已成为SSTR成像的首选模式, 因为与SPECT相比具有更高的灵敏度。DOTATATE是SSTR激动剂, 在配体/受体相互作用后可内化进入肿瘤细胞。目前SSTR显像领域的一个重要发展是引入了SSTR拮抗剂如LM3和JR11, 其在NETs显像方面的敏感度、病灶检出和图像对比度方面优于激动剂。

北京协和医院霍力团队^[21]开展前瞻性临床研究, 在转移性NETs患者中头对头比较⁶⁸Ga-DOTA-JR11和⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, 结果显示⁶⁸Ga-DOTA-JR11在肝转移灶的检测能力和肿瘤背景比方面表现较好, 而⁶⁸Ga-DOTATATE在骨转移灶的检出方面可能优于⁶⁸Ga-DOTA-JR11。然而, 与¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11相比, ⁶⁸Ga-DOTA-JR11的SSTR2亲和力较低, 可能限制了其

作为¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 PRRT治疗配对诊断方法的作用。另外一项前瞻性研究比较了⁶⁸Ga-NODAGA-LM3和⁶⁸Ga-DOTA-LM3在NETs患者中的安全性、生物分布和剂量测定。结果显示, ⁶⁸Ga-NODAGA-LM3和⁶⁸Ga-DOTA-LM3均表现出良好的生物分布、较高的肿瘤摄取和良好的肿瘤滞留, 从而产生较高的图像对比度, 剂量测定数据与其他⁶⁸Ga标记的SSTR2拮抗剂相当^[22]。

由于胰岛素瘤的SSTR表达率很低, 生长抑素受体显像敏感度不佳, 部分患者采用常规影像学检查术前定位困难, 目前主要应用胰高糖素样肽1和二羟基苯丙氨酸受体显像剂⁶⁸Ga-Exendin-4和¹⁸F-DOPA显像。北京协和医院罗亚平等^[23]开展的前瞻性研究结果显示⁶⁸Ga-NOTA-exendin-4 PET/CT检出胰岛素瘤的敏感性为97.7%, 优于CT, MR, 超声内镜等传统检查方法。

5 治疗

5.1 手术治疗

手术是局限性GEP-NETs的首选治疗方法。对于无症状、无功能、≤2 cm pNETs, 如患者年龄大, 或存在重要合并症且肿瘤位于胰头深部, 仅允许进行胰十二指肠切除术, 可考虑采用观察等待策略。尽管多项回顾性研究证实这一策略的安全性, 但由于随访时间短和缺乏前瞻性研究结果, 对于年轻患者采用观察等待方法仍需持谨慎态度^[24]。

北京协和医院赵玉沛团队^[25]对通过机器人或开放手术摘除小于2 cm的120例pNETs进行倾向评分匹配后比较, 结果显示, 与开放手术相比, 机器人手术摘除小于2 cm的pNETs未增加术后胰瘘或严重并发症发生率, 并减少了手术时间和估计失血量^[26]。

GEP-NETs多为惰性肿瘤, 因此转移性疾病也常采用手术治疗。伴有可切除或潜在可切除肝转移的GEP-NETs根治性切除(R0, R1)后5年总生存率(overall survival, OS)约为85%^[26]。但对于肝转移灶广泛, 无法根治性手术切除的无功能无症状晚期GEP-NETs的姑息性手术(包括原发灶肿瘤切除或减瘤手术)对于患者的生存获益仍存在争议^[26~29]。

北京协和医院蔺晨等人^[30]对63例pNETs伴同时性肝转移患者进行的回顾性研究结果显示原发灶肿瘤切除患者有显著生存获益。北京协和医院杜顺达团队^[31]

进行的一项基于美国人群的队列分析和中国多中心队列验证研究, 利用列线图预测GEP-NETs肝转移患者个体生存期, 可能为治疗策略制定提供依据。

5.2 术后辅助治疗

目前缺乏前瞻性随机对照临床试验数据支持的GEP-NETs的术后辅助治疗, 即使肝转移患者接受根治性手术后, 多数指南也未推荐术后辅助治疗, 但恶性程度高的NECs术后可以考虑含铂方案化疗。

尽管大多数pNETs为惰性, 但有研究显示早期pNETs术后复发转移率可达13.7%~36.2%^[32~35]。目前认为较高的肿瘤负荷、较高的肿瘤分期或分级(尤其是较高的Ki-67指数)、淋巴结转移、脉管浸润是肿瘤复发和预后不良的危险因素^[34,36~38]。上海长海医院金钢团队^[39]回顾性分析了130例可切除的pNETs G2患者, 其中59例接受长效奥曲肽辅助治疗6~12个月, 71例观察(对照组), 结果显示长效奥曲肽作为辅助治疗可提高3年无病生存率, 但长期生存获益仍需设计良好的随机对照临床试验证实。

中国医学科学院肿瘤医院赵宏团队^[40]与杜克大学医学中心的Schmitz等人^[41]分别对美国国家癌症数据库(2004~2014)中806例非转移性结直肠NEC, 759例胃、小肠及胰腺NEC患者, 采用逆概率加权(inverse probability of treatment weighting, IPTW)方法进行回顾性分析, 比较根治术后辅助化疗与观察组患者的OS。其中结直肠NEC辅助化疗组的中位OS显著优于观察组(57.4月 vs. 38.2月), 但胃、小肠及胰腺NEC患者整体人群中未观察到辅助化疗组的生存获益, 其中仅亚组分析显示小肠NEC患者可以从辅助化疗中获益。但上述研究未能说明最佳辅助化疗方案的选择。

5.3 晚期GEP-NENs的治疗

晚期GEP-NETs的治疗包括功能性NETs的症状控制和抗肿瘤增殖治疗, 需要多学科合作, 根据肿瘤有无功能、增殖活性、SSTR表达、肿瘤生长速率和瘤负荷等多种因素来确定治疗方案。治疗手段除了前述手术治疗外, 局部治疗方法还包括介入治疗, 系统性治疗方法包括药物治疗及PRRT。近年来, 多项III期随机对照临床研究的结果发表显著增加了晚期GEP-NETs的治疗药物选择。表1总结了晚期NETs相关重要随机对照试验的主要结果^[42~52]。尽管治疗方法较以往增多,

包括SSA、分子靶向药物、化疗及PRRT, 但仍存在治疗有效率低、缺少疗效预测因子及无最佳治疗顺序等亟待解决的问题。

在上述国际多中心随机对照临床研究中, 仅RA-DIANT-4纳入了中国患者。该研究结果证实了哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂依维莫司与安慰剂对比, 可以显著延长无功能非胰腺晚期NETs患者的无进展生存期(progression free survival, PFS), 且东亚人群获益与整体人群一致。

多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)索凡替尼是中国本土创新药物, 通过抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)1/2/3和成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1来抑制肿瘤新生血管生成; 同时通过抑制集落刺激因子1受体(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF-1R), 减少M2型肿瘤相关巨噬细胞, 可促进机体对肿瘤细胞的免疫应答, 从而发挥抗血管生成和免疫调节的双重活性。索凡替尼治疗晚期NETs患者的I b/II期研究, 以及随后的针对晚期胰腺和非胰腺NETs的安慰剂对照随机III期临床研究均为中国多中心研究^[48,44,53]。上述两项III期研究均在预设的中期分析中成功达到PFS这一主要疗效终点并提前终止研究, 结果被国际肿瘤领域顶级期刊《柳叶刀·肿瘤学》(*The Lancet Oncology*)同步收录。这两项III期临床研究结果也成为索凡替尼上市的重要科学依据。索凡替尼被国家药监局批准的第一个适应症是非胰腺NETs, 也是全球唯一获批用于治疗非胰腺NETs的VEGFR-TKI药物, 弥补了现有药物治疗的不足。

北京协和医院白春梅团队^[54]也开展了单中心的前瞻性单臂研究, 探索血管内皮抑素联合化疗治疗晚期pNETs的疗效, 纳入的14例晚期pNETs患者使用血管内皮抑素联合化疗客观缓解率(objective response rate, ORR)为46%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为85%, 中位PFS 12月。客观缓解率显著高于SSA及分子靶向药物, 可以用于降低晚期NETs患者的瘤负荷。

PRRT是将放射性核素靶向递送至表达高水平SSTR的肿瘤细胞从而抑制肿瘤生长的一种治疗方法。既往在GEP-NETs患者中进行的PRRT临床研究曾使用

表 1 晚期NETs中已完成的抗肿瘤增殖药物的关键性随机临床研究^{a)}

Table 1 Completed key randomized trials for evaluating antiproliferative agents in patients with neuroendocrine tumors^{a)}

研究 [*]	对照组 vs. 试验组	患者数	入组人群	中位PFS(月)	ORR	作者
胰腺NETs						
RADIANT-3	安慰剂 vs. 依维莫司	420	12月内进展pNETs	4.6 vs. 11	2% vs. 5%	Yao, 2011 ^[42]
舒尼替尼	安慰剂 vs. 舒尼替尼	171	12月内进展pNETs	5.5 vs. 11.4	0% vs. 9%	Raymond, 2011 ^[43]
SANET-p	安慰剂 vs. 索凡替尼	172	12月内进展pNETs	3.7 vs. 10.9 [¥]	2% vs. 19% [¥]	Xu, 2020 ^[44]
ECOG E2211 (II期研究)	替莫唑胺 vs. CAPTEM	144	疾病进展pNETs	14.4 vs. 22.7	27.8% vs. 33.3%	Kunz, 2018 ^[45]
非胰腺NETs						
PROMID	安慰剂 vs. 奥曲肽LAR	85	初治中肠NETs	6 vs. 14.3 [#]	2% vs. 2%	Rinke, 2009 ^[46]
RADIANT-4	安慰剂 vs. 依维莫司	302	6月内进展 无功能肺、胃肠NETs	3.9 vs. 11	1% vs. 2%	Yao, 2016 ^[47]
SANET-ep	安慰剂 vs. 索凡替尼	198	12月内进展 非胰腺NETs	3.8 vs. 9.2 [¥]	0% vs. 10% [¥]	Xu, 2020 ^[48]
NETTER-1	奥曲肽60 mg, 4周1次 vs. ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 4个周期	229	SSTR阳性 中肠NETs	8.4 vs. NR	3% vs. 18%	Strosberg, 2017 ^[49]
胰腺与非胰腺						
CLARINET	安慰剂 vs. 兰瑞肽	204	SSTR阳性 3-6月内疾病稳定无 功能肠胰NETs	18.0 vs. 未达到		Caplin, 2014 ^[50]
SWOG S0518	干扰素 α -2b+奥曲肽LAR vs. 贝伐珠单抗联合奥曲肽 LAR	427	疾病进展NETs 预后较差	15.4 vs. 16.6	4% vs. 12%	Yao, 2017 ^[51]
RADIANT-2	安慰剂+奥曲肽LAR vs. 依维莫司+奥曲肽LAR	429	12月内进展 类癌综合征NETs	11.3 vs. 16.4	2% vs. 2%	Pavel, 2011 ^[52]

a) CAPTEM, 卡培他滨联合替莫唑胺; LAR, 长效; NETs, 神经内分泌瘤; NR, 未达到; ORR, 客观缓解率; PFS, 无进展生存期; pNET, 胰腺神经内分泌瘤; SSTR, 生长激素受体。*为除ECOG E2211外其余研究均为随机对照III期研究。#为至疾病进展时间(time to progression, TTP)。¥为研究者评估结果

高剂量铟-111(¹¹¹In)、钇-90(⁹⁰Y)或镥-177(¹⁷⁷Lu)标记的奥曲肽, 后者显示出显著的抗肿瘤活性, 而且基于¹⁷⁷Lu-的PRRT发生肾和骨髓毒性风险较⁹⁰Y显著降低。随机对照III期研究NETTER-1提供了PRRT抗肿瘤增殖作用的高水平证据^[49], 使其获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗GEP-NETs。

PRRT治疗尚未在中国获批, 为了填补这一治疗手段的空白, 满足晚期NETs患者的治疗需求, 北京协和医院朱朝晖团队^[55-58]开展了一系列¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE治疗晚期NETs的临床研究。¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE与¹⁷⁷Lu-DOTATATE相比, 使用内源性白蛋白作为可逆载体, 可有效延长核素在血液中的半衰期, 并显著增加肿瘤内的靶向蓄积和滞留, 但肾脏和骨髓中剂量也增高。目前已完成的研究包括: (i) 安全性、药代动力学和剂量测定; (ii) 剂量爬坡; (iii) 单次与多

次治疗疗效评估等多项前瞻性研究, 正在进行与¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE疗效对比的随机对照II期研究。

对于晚期GEP-NECs目前的治疗仍以化疗为主, 国内外均缺少大型随机对照前瞻性临床研究数据。北京大学肿瘤医院陆明团队^[59]开展的II期研究对比了依托泊苷和顺铂(EP)与伊立替康和顺铂(IP)一线治疗晚期GEP-NECs的疗效和不良反应, 结果表明, IP疗效不劣于EP, 两种方案均耐受良好, 但不良反应特征不同。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已在多种恶性实体瘤治疗中取得良好疗效, 但在晚期GEP-NETs中未能显示疗效。在纳入32例晚期非胰腺NEN患者的一项伊匹木单抗联合纳武利尤单抗治疗罕见肿瘤的II期篮子试验(DART SWOG 1609)中, 18例晚期NEC患者的ORR为44%, 而NET患者无一例获得缓解^[60]。目前多项ICI联合分子靶向药物或化疗的研究纳入了NENs患者, 国内开展的索凡替尼联合特瑞

普利单抗(NCT03879057)、安罗替尼联合AK-105的多中心II期临床研究(NCT04207463)也纳入了晚期NETs患者。期待研究结果能为晚期GEP-NENs患者的治疗提供更多治疗选择。

北京协和医院程月鹃团队^[61]研究了GEP-NECs中的ICI相关标记物。研究纳入33例GEP-NEC肿瘤样本, 利用免疫组化染色研究PD-L1的表达和免疫细胞浸润密度。对其中31例患者的肿瘤和肿瘤旁正常组织进行全外显子测序, 评价肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)和微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)状态。根据肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS), PD-L1表达阳性GEP-NECs占29.0%, 分别在69.7%, 27.3%和54.5%的患者中观察到CD3⁺, CD8⁺和CD68⁺细胞浸润。测序患者的TMB值为0.57~11.75个突变/Mb, 中位数为5.68个突变/Mb, 未检测到MSI-H状态, 提示免疫检查点抑制剂单药治疗GEP-NEC可能疗

效不佳, 与现有小样本研究结果一致。

6 总结与展望

近年来, 对GEP-NENs临床表现异质性的理解随着分子生物学研究的进展不断深入, 同时多项III期临床研究结果使数种新治疗方法获批并应用于临床, 改善了晚期NETs患者的生存。如何在现有治疗方法中根据患者临床或分子生物学特征选择最佳治疗方案, 优化治疗顺序是目前亟待解决的问题。晚期NEC患者的治疗仍缺少有效药物, 多项针对晚期NEN的药物临床研究正在进行, 如免疫检查点抑制剂联合化疗或分子靶向药物, 双特异性抗体等。尽管GEP-NENs的相对低发病率限制了大样本随机对照临床研究的开展, 但相信未来新机制药物研发和临床研究水平的不断进步将为GEP-NEN患者提供更多治疗选择。

参考文献

- 1 Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*, 2017, 3: 1335
- 2 Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocrine-Related Cancer*, 2014, 21: R153–R163
- 3 Huguet I, Grossman A B, O'Toole D. Changes in the epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*, 2017, 104: 105–111
- 4 Fan J H, Zhang Y Q, Shi S S, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china. *Oncotarget*, 2017, 8: 71699–71708
- 5 Bosman F T, Carneiro F, Hruban R H, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. International Agency for Research on Cancer, 2010
- 6 Chinese Society of Pathology. Chinese consensus on the pathological diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine neoplasms (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2011, 40: 257–262 [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: 257–262]
- 7 Chinese Society of Pathology. Chinese consensus on the pathological diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine neoplasms (2013) (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2013, 42: 691–694 [中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识(2013版). 中华病理学杂志, 2013, 42: 691–694]
- 8 WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. In: WHO Classification of Tumours Series. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019
- 9 Chinese Society of Pathology. Chinese consensus on the pathological diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine neoplasms (2020) (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2021, 50: 14–20 [中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识(2020版). 中华病理学杂志, 2021, 50: 14–20]
- 10 Jiao Y, Shi C, Edil B H, et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*, 2011, 331: 1199–1203
- 11 Scarpa A, Chang D K, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*, 2017, 543: 65–71
- 12 Yao J, Garg A, Chen D, et al. Genomic profiling of NETs: a comprehensive analysis of the RADIANT trials. *Endocrine-Related Cancer*, 2019,

- 26: 391–403
- 13 Hong X, Qiao S, Li F, et al. Whole-genome sequencing reveals distinct genetic bases for insulinomas and non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: leading to a new classification system. *Gut*, 2020, 69: 877–887
- 14 Sadanandam A, Wullschleger S, Lyssiotis C A, et al. A cross-species analysis in pancreatic neuroendocrine tumors reveals molecular subtypes with distinctive clinical, metastatic, developmental, and metabolic characteristics. *Cancer Discov*, 2015, 5: 1296–1313
- 15 Hijioka S, Hosoda W, Matsuo K, et al. Rb loss and *KRAS* mutation are predictors of the response to platinum-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine neoplasm with grade 3: a Japanese multicenter pancreatic NEN-G3 study. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 4625–4632
- 16 Banck M S, Kanwar R, Kulkarni A A, et al. The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *J Clin Invest*, 2013, 123: 2502–2508
- 17 Crona J, Gustavsson T, Norlén O, et al. Somatic mutations and genetic heterogeneity at the *CDKN1B* locus in small intestinal neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: 1428–1435
- 18 Francis J M, Kiezun A, Ramos A H, et al. Somatic mutation of *CDKN1B* in small intestine neuroendocrine tumors. *Nat Genet*, 2013, 45: 1483–1486
- 19 Karpathakis A, Dibra H, Pipinikas C, et al. Progressive epigenetic dysregulation in neuroendocrine tumour liver metastases. *Endocrine-Related Cancer*, 2017, 24: L21–L25
- 20 Verdugo A D, Crona J, Starker L, et al. Global DNA methylation patterns through an array-based approach in small intestinal neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer*, 2014, 21: L5–L7
- 21 Zhu W, Cheng Y, Wang X, et al. Head-to-Head comparison of ^{68}Ga -DOTA-JR11 and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in patients with metastatic, well-differentiated neuroendocrine tumors: a prospective study. *J Nucl Med*, 2020, 61: 897–903
- 22 Huo L, Zhu W, Cheng Y, et al. A prospective randomized, double-blind study to evaluate the safety, biodistribution, and dosimetry of ^{68}Ga -NODAGA-LM3 and ^{68}Ga -DOTA-LM3 in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*, 2021, doi: 10.2967/jnumed.120.253096
- 23 Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with ^{68}Ga -NOTA-exendin-4 for detecting localized insulinoma: a prospective cohort study. *J Nucl Med*, 2016, 57: 715–720
- 24 Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance *versus* surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*, 2017, 104: 34–41
- 25 Tian F, Hong X F, Wu W M, et al. Propensity score-matched analysis of robotic *versus* open surgical enucleation for small pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Surg*, 2016, 103: 1358–1364
- 26 Frilling A, Modlin I M, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*, 2014, 15: e8–e21
- 27 Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, et al. Association of a prophylactic surgical approach to stage IV small intestinal neuroendocrine tumors with survival. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 183–189
- 28 Partelli S, Cirocchi R, Rancoita P M V, et al. A systematic review and meta-analysis on the role of palliative primary resection for pancreatic neuroendocrine neoplasm with liver metastases. *HPB*, 2018, 20: 197–203
- 29 Norlén O, Ståhlberg P, Öberg K, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg*, 2012, 36: 1419–1431
- 30 Lin C, Dai H, Hong X, et al. The prognostic impact of primary tumor resection in pancreatic neuroendocrine tumors with synchronous multifocal liver metastases. *Pancreatol*, 2018, 18: 608–614
- 31 Xu G, Xiao Y, Hu H, et al. A nomogram to predict individual survival of patients with liver-limited metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a US population-based cohort analysis and Chinese multicenter cohort validation study. *Neuroendocrinology*, 2021, doi: 10.1159/000516812
- 32 Kim H, Song K B, Hwang D W, et al. Time-trend and recurrence analysis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine Connections*, 2019, 8: 1052–1060
- 33 Chouliaras K, Newman N A, Shukla M, et al. Analysis of recurrence after the resection of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol*, 2018, 118: 416–421
- 34 Gao H, Liu L, Wang W, et al. Novel recurrence risk stratification of resected pancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer Lett*, 2018, 412: 188–193

- 35 Dong D H, Zhang X F, Lopez-Aguilar A G, et al. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: defining patterns and time course of recurrence. *HPB*, 2020, 22: 215–223
- 36 Marchegiani G, Landoni L, Andrianello S, et al. Patterns of recurrence after resection for pancreatic neuroendocrine tumors: who, when, and where? *Neuroendocrinology*, 2019, 108: 161–171
- 37 Ausania F, Senra Del Rio P, Gomez-Bravo M A, et al. Can we predict recurrence in WHO G1-G2 pancreatic neuroendocrine neoplasms? Results from a multi-institutional spanish study. *Pancreatol*, 2019, 19: 367–371
- 38 Dong D H, Zhang X F, Poultides G, et al. Impact of tumor size and nodal status on recurrence of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors ≤ 2 cm after curative resection: a multi-institutional study of 392 cases. *J Surg Oncol*, 2019, 120: 1071–1079
- 39 Gao S, Shi X, Ma H, et al. The effect of using long-acting octreotide as adjuvant therapy for patients with grade 2 pancreatic neuroendocrine tumors after radical resection. *J Pancreatol*, 2020, 3: 167–172
- 40 Mao R, Li K, Cai J Q, et al. Adjuvant chemotherapy *versus* observation following resection for patients with nonmetastatic poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas. *Ann Surg*, 2019, 274: e126–e133
- 41 Schmitz R, Mao R, Moris D, et al. Impact of postoperative chemotherapy on the survival of patients with high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28: 114–120
- 42 Yao J C, Shah M H, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011, 364: 514–523
- 43 Raymond E, Dahan L, Raoul J L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011, 364: 501–513
- 44 Xu J, Shen L, Bai C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 1489–1499
- 45 Kunz P L, Catalano P J, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2211). *J Clin Oncol*, 2018, 36: 4004
- 46 Rinke A, Müller H H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 4656–4663
- 47 Yao J C, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 2016, 387: 968–977
- 48 Xu J, Shen L, Zhou Z, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 1500–1512
- 49 Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2017, 376: 125–135
- 50 Caplin M E, Pavel M, Ćwikla J B, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2014, 371: 224–233
- 51 Yao J C, Guthrie K A, Moran C, et al. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon Alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 1695–1703
- 52 Pavel M E, Hainsworth J D, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 2011, 378: 2005–2012
- 53 Xu J M, Li J, Bai C M, et al. Surufatinib in advanced well-differentiated neuroendocrine tumors: a multicenter, single-arm, open-label, phase IB/II trial. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 3486–3494
- 54 Cheng Y J, Meng C T, Ying H Y, et al. Effect of endostar combined with chemotherapy in advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine*, 2018, 97: e12750
- 55 Wang H, Cheng Y, Zhang J, et al. Response to single low-dose ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE treatment in patients with advanced neuroendocrine neoplasm: a prospective pilot study. *Theranostics*, 2018, 8: 3308–3316
- 56 Liu Q, Cheng Y, Zang J, et al. Dose escalation of an Evans blue-modified radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2020, 47: 947–957
- 57 Liu Q, Zang J, Sui H, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of late-stage neuroendocrine tumor patients with multiple cycles of ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE. *J Nucl Med*, 2021, 62: 386–392
- 58 Zhang J, Wang H, Jacobson O, et al. Safety, pharmacokinetics, and dosimetry of a long-acting radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in patients with advanced metastatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*, 2018, 59: 1699–1705

- 59 Zhang P, Li J, Li J, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin as the first-line therapy for patients with advanced, poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: a randomized phase 2 study. [Cancer](#), 2020, 126: 2086–2092
- 60 Patel S P, Othus M, Chae Y K, et al. A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART SWOG 1609) in patients with nonpancreatic neuroendocrine tumors. [Clin Cancer Res](#), 2020, 26: 2290–2296
- 61 Xing J, Ying H, Li J, et al. Immune checkpoint markers in neuroendocrine carcinoma of the digestive system. [Front Oncol](#), 2020, 10: 132

Progress in diagnosing and treating gastroenteropancreatic neoplasms

CHENG YueJuan & BAI ChunMei

Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) are a group of highly heterogeneous malignancies originating from the diffuse neuroendocrine system, and their incidence has gradually increased in the past 30 years. The results of molecular biological studies indicate that NENs of different grades and primary sites have distinct molecular characteristics and are responsible for the heterogeneity of clinical manifestations. Surgery remains the method to cure localized GEP-NENs, and prospective clinical study results support no adjuvant therapy. Treating advanced GEP-NENs requires multidisciplinary collaboration, including symptom and tumor proliferation control. Systemic treatment options for patients with metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) have expanded considerably. However, treating advanced poorly-differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs) lacks prospective randomized controlled study outcomes. Platinum-based chemotherapy is the preferred first-line treatment, and the role of immune checkpoint inhibitors still needs to be confirmed by further studies. The present report reviews the recent research progress in GEP-NENs.

neuroendocrine neoplasms, diagnosing, treating

doi: [10.1360/SSV-2021-0189](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0189)