

胃神经内分泌肿瘤的研究进展

吴玉娇^{1*}, 张尧², 叶红³

¹同济大学附属东方医院胶州医院消化内镜科, 山东 胶州

²同济大学附属东方医院胶州医院麻醉科, 山东 胶州

³同济大学附属东方医院胶州医院消化内镜科, 山东 胶州

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月15日; 发布日期: 2024年5月22日

摘要

胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine tumors, G-NETs)是一组起源于胃黏膜中的肠嗜铬样细胞(enterochromaffin-like cells, ECL-细胞)的实体肿瘤。G-NETs虽在临床中少见,但随着内镜技术的发展和临床诊疗水平的提高,其临床诊断率正在逐步增加。G-NETs因其病理及生物学的高度异质性特点,致使大家对G-NETs的认识仍不足,致其诊疗系统也不够完善。本文就G-NETs的流行病学、分类、分型、诊断及治疗等方面的研究进展作一综述。

关键词

胃神经内分泌肿瘤, 流行病学, 临床分型, 诊断, 治疗

Research Progress in Gastric Neuroendocrine Tumors

Yujiao Wu^{1*}, Yao Zhang², Hong Ye³

¹Department of Digestive Endoscopy, Jiaozhou Branch of Shanghai EAST Hospital, Tongji University, Jiaozhou Shandong

²Department of Anesthesiology, Jiaozhou Branch of Shanghai EAST Hospital, Tongji University, Jiaozhou Shandong

³Department of Digestive Endoscopy, Jiaozhou Branch of Shanghai EAST Hospital, Tongji University, Jiaozhou Shandong

Received: Apr. 21st, 2024; accepted: May 15th, 2024; published: May 22nd, 2024

Abstract

Gastric neuroendocrine tumors (G-NETs) are a group of solid tumors originating from enteroch-

*通讯作者。

文章引用: 吴玉娇, 张尧, 叶红. 胃神经内分泌肿瘤的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1329-1338.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451557

romaffin-like cells (ECL-cells) in the gastric mucosa. Although G-NETs are rare in clinic, with the development of endoscopic technology and the improvement of clinical diagnosis and treatment level, the clinical diagnosis rate is gradually increasing. Due to the highly heterogeneous characteristics of pathology and biology, the understanding of G-NETs is still insufficient, and the diagnosis and treatment system of G-NETs are not perfect. This article reviews the research progress in epidemiology, classification, typing, diagnosis and treatment of G-NETs.

Keywords

Gastric Neuroendocrine Tumor, Epidemiology, Clinical Classification, Diagnosis, Therapy

Copyright © 2024 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

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的弥散系统的疾病。NETs 可以存在于身体的多个系统,以胃肠道和呼吸系统多见,占 55% [1],也可发生于胸腺、甲状腺和卵巢等器官。病变部位发生在胃的神经内分泌肿瘤称为胃神经内分泌肿瘤。过去认为 NETs 发病率较低,但根据美国“监测、流行病学和最终结果”(Surveillance Epidemiology and End Results, SEER)在 2012 年的数据显示,NETs 的发病率已增加到 6.98/100 万,尤其是 G-NETs,在过去的 40 年中,其发病率增加了近 15 倍[2]。G-NETs 发病率在 2014 年达到 4.85/100 万[3]。G-NETs 不断地被发现,得益于内镜技术的不断发展以及临床诊疗水平的不断提高。由于 G-NETs 高度的肿瘤异质性,在诊治过程中仍存在一些疑虑。大多数的 G-NETs 是在内镜下被初步诊断为“胃息肉”而后经病理及免疫组化检查确诊的,其可达胃息肉病例的 0.6%~2% [1]。本文主要对 G-NETs 的流行病学、分类及分型、临床表现、诊断和治疗等方面进行综述。

2. 肿瘤的流行病学、命名、分类、分级及分期

2.1. 流行病学史

胃 NETs 是一组较为少见的实体肿瘤,占有胃肿瘤的不到 2% [4]。Yang Z 等在一项包含多例 G-NETs 患者的研究中发现其发病率从 1975 年的 0.31/100 万增加到 4.85/100 万[3]。Boyce M 等在一项研究中指出,2015 年 G-NETs 的患病率在欧洲为 0.32/10 万,而在美国和日本分别为 0.17/10 万和 0.05/10 万[5]。G-NETs 发病率及检出率不断上升,得益于内镜诊疗和影像学技术的不断进展以及人民健康意识的逐渐加强。

2.2. 命名、分类、分级及分期

1907 年, Oberndorfer 等[6]首次将神经内分泌肿瘤命名为“类癌”,认为该类肿瘤类似于癌但要比癌的恶性程度低。但随着人们对该其认识的不断增加,认为该种命名方法并不能很好地反映其肿瘤的生物学和病理学特征。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在 2000 年的肿瘤分类系统中,将“类癌”修改为“神经内分泌肿瘤”。随后,2010 年第 4 版的 WHO 的分类方法中神经内分泌肿瘤的定义及分类得到明确,即分化良好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumors, NET)、低分化的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)、混合腺神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinoma, MANEC)、增生

性和瘤前病变[7]。分化良好的 NET 包括 G1 级和 G2 级。低分化的 NEC 包括 G3 级。而 MANEC 定义为腺上皮及内分泌成分至少各占 30% 的混合型肿瘤, 若其中的内分泌成分不足 30% 时, 则定义为腺癌伴神经内分泌分化(neuroendocrine differentiation, NED)。在最新的 2019 年第 5 版 WHO 消化道肿瘤的分类中, 在高分化组中新增了 NET G3 级; NEC 不再分级, 仅分为大细胞神经内分泌癌(LCNEC)和小细胞神经内分泌癌(SCNEC)两个亚型; 混合性腺神经内分泌癌也被分为混合性神经内分泌和非神经内分泌肿瘤(MiNENEC), 其中 MiNENEC 中的神经内分泌成分大部分为 NEC 亦有可能为 NET, 非神经内分泌成分除了腺癌外, 也有可能是鳞癌等其他成分, 但两种成分的占比仍需超过 30% 并在病理报告中体现出分级情况[8]。

其中胃 NETs 的分级标准主要依据核分类象数和 KI-67 阳性指数, 即核分类象数或 KI-67 指数在 G1 级肿瘤中不超过 2%, 在 G2 级肿瘤中为 3%~20%, 在 G3 级肿瘤中超过 20%。当两者分级不一致时, 采用较高的等级进行分类[9]。

针对 NETs 的肿瘤分期, 最早是在 2006 年由欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) [10]提出的。而后美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC) [11]也描述了其 TNM 分期。两种分期标准的差异主要表现在 T 分期上, ENETS 分期[10]提出在肿瘤大小在 T1、T2 期的限定, 即 T1 期肿瘤直径 ≤ 1 cm, 多为临床病理提示良性行为的肿瘤, T2 期肿瘤直径 > 1 cm, 多为行为不确定的肿瘤, 而 AJCC [11]未提及肿瘤大小在 T1、T2 期的限定, 但是尚没有研究来证明孰优孰劣。目前, 肿瘤的 TNM 分期主要参照的是在 2017 年发布的 AJCC 第八版的肿瘤分期标准[12]。因为 G-NETs 高度异质性的特点, 其分化程度也影响 TNM 分期。目前推荐其高分化的 NET 采用 G-NETs 的 TNM 分期, 而分化较差的 NEC 要参考胃癌的 TNM 分期[13]。

3. 临床分型

欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)将 G-NETs 分为三种类型 [14], 即 I 型、II 型和 III 型。I 型多在胃酸缺乏或低下的背景下负反馈引起胃窦 G 细胞增生分泌过多的胃泌素进而刺激肠嗜铬细胞增生。常见于自身免疫性萎缩性胃炎, 有研究提出约 5% 的自身免疫性萎缩性胃炎可发展为 I 型 G-NETs, 尚可见于幽门螺旋杆菌感染的慢性萎缩性胃炎伴有高胃泌素血症的情况[15]。II 型 G-NETs 通常和胃泌素瘤、多发性内分泌瘤 I 型(MEN-I)有关。表现为胃酸分泌过多条件下的高胃泌素血症。而 III 型 G-NETs 没有相关的疾病背景, 大多数情况下认为是由肠嗜铬样细胞发育而来, 但是肠嗜铬样细胞没有增生, 也与胃泌素分泌水平无关, 在组织学上, 多为具有侵袭性的 G3 级 NEC。据统计, I 型为最常见的类型, 占有 G-NETs 的 70% 以上, 患者多为女性; II 型 G-NETs 占有 G-NETs 的 5%~7%; 而 III 型 G-NETs 占有 G-NETs 的 10%~20%, 患者多为 50 岁以上的男性[1] [16]。随着对 G-NETs 疾病的不断认识, 一些研究提出了 IV 型 G-NETs, 即在上述的 III 型的特征基础上, 将属于神经内分泌癌或混合神经内分泌和非神经内分泌肿瘤划分为 IV 型 G-NETs, 其分化程度更差, 具有更强的侵袭性。IV 型 G-NETs 是最少见的, 多见于 60 岁以上的男性, 是非 ECL 细胞来源的, 也不依赖于胃泌素水平[1] [17]。

4. 临床表现

胃 NETs 因其激素分泌的水平可以分为有功能性和无功能性的肿瘤。有功能性的 G-NETs 因其分泌特异性的激素而表现出类癌综合征, 主要表现为皮肤潮红、腹泻及心内膜纤维化等。而无功能性的 G-NETs 因不能分泌激素致其临床症状不典型, 多表现为腹痛等的消化道症状以及体重下降和乏力等肿瘤表现。而 G-NETs 多为无功能性的表现为不典型的消化道症状, 尚有部分患者无任何症状仅常规健康查体偶然发现的[18]。

5. 诊断

胃 NETs 因其独特的生物学、形态学及临床特点, 对于它的诊断也要结合实验室、影像学检查、内镜检查及病理活检等进行综合性的评判。

5.1. 实验室检查

血清中胃泌素和血浆 CgA 指标可以协助 G-NETs 的诊断。在 I、II 型 G-NETs 中胃泌素水平持续升高很常见, 而 III 型 G-NETs 中胃泌素水平一般不会升高。为了进一步明确其临床分型, 对于血清胃泌素水平升高的患者可以进一步行 24 h 胃液 PH 检测[19]。I 型 G-NETs 患者的 PH > 4; 而 II 型患者的 PH < 2; 而 III 型患者和正常空腹胃 PH 一致, 其 PH < 4。此外, I 型 G-NETs 患者也可以进行抗壁细胞和抗内因子抗体或者维生素 B12 水平的检测。

目前, 血浆中的嗜铬粒蛋白 A (CgA) 的应用较广泛, CgA 是一种由嗜铬细胞分泌颗粒中表达的糖蛋白, 其在受到刺激时会和其他标志物一同释放入血, 在血液中的浓度持续升高, 但是要排除患有肾衰竭或心血管疾病以及有长期应用质子泵抑制剂药物史等所引起 CgA 增高的情况[20]。Borch K 等[21]在一项有 43 例自身免疫性胃炎(其中包括 9 例 G-NETs)患者的研究中分析其空腹血中 CgA、胃泌素及生长抑素水平, 发现相较于非 G-NETs 患者, G-NETs 患者血浆中 CgA 浓度的中位数可达到 5.7 (3.5~40) nmol/l。有研究发现血浆中 CgA 的增高不仅在肿瘤的治疗发挥重要作用, 在肿瘤复发的检测中也起到重要的作用[19]。此外, 有 30%~50% 的 NETs 患者出现神经元特异性烯醇化酶(NSE)的升高, 尤其是病理为低分化的患者[22]。Patricia 等[23]提出 NSE 在肿瘤中的表达比例要比其他标记物更高, 但 NSE 作为一种更为敏感的神内分泌分化的标记物有待进一步研究。Birkenkamp 等在一项研究中提出促泌素(secretagogin, SCGN)有助于肿瘤良恶性的鉴别, 可作为检测 NETs 的敏感指标[24]。联合检测血清中 CgA 和 SCGN, 可能会加强对肿瘤恶性程度的判断。另外, 一些如 CgB、CgC、5-HIAA 和 NKA 等其他的潜在性诊断标志物也在不断研究中, 但因其激素产物释放和扩散迅速的特点, 某些情况下, 其产物未能在细胞中积累, 致其血清学指标尚不能反映与肿瘤的相关性。因此其诊断尚需要结合其他检查协助诊断。

5.2. 影像学检查

影像学检查可以对肿瘤进行定位、评估其淋巴结和远处转移以及评估疾病预后等。因此, 熟悉 G-NETs 的影像学检查非常重要。目前常用的影像学检查方法有计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、生长抑素受体显像技术(somatostatin receptor scintigraphy, SSRS)、正电子发射断层扫描(PET)以及超声检查(ultrasound, US)等。

目前, 首选的检查方法为 CT, 对于所有可疑的 G-NETs 的患者都应进行 CT 的检查。G-NETs 属于富血供的肿瘤, 增强 CT 可以评估富血供的 G-NETs 及其转移情况[25]。其次, 磁共振成像(MRI)可以作为 CT 的补充检查方法, 其有较高的组织分辨能力, 可以检出 CT 难以发现的病灶或更多的转移病灶。特别是在肝转移方面有其独特的优势, 而且其在肿瘤的术前分级诊断方面也有一定的优势[26]。但是 MRI 会受呼吸运动的影响而产生伪影, 也不适用于有安装心脏起搏器或植入金属设备的患者, 受到了一定的限制。近年来, 生长抑素受体显像技术(somatostatin receptor scintigraphy, SSRS)受到广泛的关注度。SSRS 是一种将放射性核素标记的生长抑素类似物引入体内, 与肿瘤的生长抑素受体(somatostatin receptor, SSSTR)特异性结合进而显像的技术。SSRS 可以作为 G-NETs 的临床分期标准, 进而筛选出可以应用肽受体放射治疗的患者。而且研究发现 SSRS 可能在确定肿瘤的起源和发展上有一定的作用, 但是在临床上不是一种常规检查手段[27]。对于那些淋巴结、骨及原发部位尚不明确的肿瘤中, PET-CT 的检查率更高。其中 PET 示踪剂 68-Ga-DOTATATE 在发现小的 NETs 病灶方面更为敏感[28]。SSRS 和 68-Ga-DOTATATE

更适应于分化良好的 G-NETs，而 18F-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描技术(18F-FDG-PET/CT)更有利于分化不良的患者。

5.3. 内镜检查

内镜检查仍是 G-NETs 诊断主要手段。越来越多的 G-NETs 在内镜下被偶然发现。内镜技术的发展，对疾病的早期诊断及治疗起着重要的作用。胃镜检查联合病理组织活检是 G-NETs 诊断的基石。胃镜检查能够直接地观察肿瘤的大致形态、肿瘤的大小和数量，还可以在检查过程中获取病理组织。但是要引起注意的是需要仔细地评估肿瘤及其周围的胃黏膜情况，在肿瘤病灶处应获取多块的活检组织，还要获取其在正常的胃黏膜组织以便于比较嗜铬细胞的密度。有研究建议可以同时于胃底、胃体和胃窦处取得两个或更多黏膜标本[29]。不同的临床分型可有不同的表现。I 型 G-NETs 内镜下常表现为光滑圆形的、1 cm 以下的多发小息肉样病灶，并且伴或不伴有胃底或胃体的中央凹陷，多位于胃底或胃体。超声内镜下表现为固有层或黏膜下层的低回声或等回声病变，边缘规则。而胃黏膜组织学显示黏膜细胞萎缩，可见神经内分泌细胞增生，病灶局限于黏膜或黏膜下层。II 型 G-NETs 内镜下表现为胃内多发的，1~2 cm 的小息肉样病变，胃黏膜组织正常或肥大，可见增生或异常增生的 ECL 细胞，局限于黏膜或黏膜下层。III 型肿瘤内镜表现为散发孤立的、直径超过 2 cm 的大息肉样肿瘤或溃疡型病灶，通常位于胃窦。病灶多可以见到侵犯至肌层或浆膜下层，具有较高的转移风险[16] [30] [31] [32]。

此外，多数认为肿瘤直径 > 1 cm 的 G-NETs 需要进一步行超声内镜检查评估其浸润深度。超声内镜检查(EUS)不仅在判断 G-NETs 肿瘤的大小、病灶起源位置、侵犯深度、淋巴结受累等方面发挥重要的作用。也可以在协助制订治疗方案上发挥作用。因此，在今后的工作中，建议加强对 EUS 的应用及推广，以便于提高 G-NETs 的诊治效果。

5.4. 病理组织免疫组化

胃 NETs 的确诊依赖病理组织活检。免疫组织化学染色技术在 G-NETs 的诊断和鉴别诊断中发挥着非常重要的作用[33]。2017 年中国肿瘤病理诊断规范中把免疫组化检测中的嗜铬粒蛋白 A (CgA)、突触素 (Syn)和 Ki-67 归为诊断 NETs 的必须检测项目，其中 CgA 被一致认为是价值性最高的指标，不仅可用于诊断，尚可用于预后及疗效的评估以及复发转移的监测等[34]。有研究表明 Syn 具有较高的灵敏度，CgA 有较高的特异度[35]。Ki-67 指数是肿瘤病理分级的依据之一。而且 Ki-67 指数在疾病的预后方面也具有指导意义。Ki-67 指数值越大，其病理分级越高，患者的预后也越差[36]。

6. 治疗

胃 NETs 的治疗原则在于由多学科团队参与的个体化的治疗方案[1]。G-NETs 的治疗方法目前仍以手术切除为主，也包括其他的内科治疗方法，如化学药物治疗、生物治疗、靶向治疗及肽受体介导的放射性核素治疗等。有研究显示相较于其他治疗方法患者的预后，接受手术切除治疗患者的预后要好[37] [38]。所以在条件允许的情况下都应该被建议手术切除。手术切除方式包括内镜切除、外科的腹腔镜微创和传统的开腹手术。但其手术方式的选择受到多种因素的影响，包括患者肿瘤病理分类及分级、肿瘤浸润程度以及肿瘤的转移情况等。

6.1. 手术治疗

目前，G-NETs 首选的治疗方式仍是手术切除。基于 G-NETs 不同的临床分型可以选择不同的手术方式。

对于 I 型 G-NETs 来说，内镜下治疗以及随访最为常见。对于肿瘤超过 0.5 cm 时可以选择内镜下切除治疗，更小的病变可以选择内镜随访[32]。对于肿瘤不超过 1 cm 的病变不需要进一步的影像学检查，

若肿瘤 > 1 cm, 要进一步行 EUS 检查评估肿瘤浸润深度及是否累及区域的淋巴结情况。若浸润深度在黏膜下层以内, 仍可以选择内镜下切除治疗。当内镜下无法切除、病灶范围多(>5)或多次复发于以前的内镜切除治疗时, 可以考虑胃楔形切除或胃窦切除[39], 也可以选择其他的内科治疗方法, 如生长抑素类似物等。

II 型 G-NETs 的治疗原则主要是针对原发肿瘤的治疗以及对症支持治疗。II 型患者多继发于胃泌素瘤, 具有潜在的恶性可能, 应当进行手术局部切除, 内镜下切除术仅适用于病灶未超过黏膜下层的患者。此外 II 型 G-NETs 确诊后, 需要补充的操作是对肿瘤的定位和胃泌素瘤的治疗, 还需要进一步地筛查垂体及甲状腺中其他的肿瘤[40]。针对胃泌素瘤的治疗, 若有手术适应证则进行手术切除治疗; 若不能被切除, 应长期使用质子泵抑制剂或 5-羟色胺抑制药来对症支持治疗[41]。

III 型和 IV 型的 G-NETs 侵袭性较强, 其治疗方式可能要更加的系统。据统计临床上有超过 50% 的患者出现转移灶[29] [42]。其手术方式可以选择参考胃腺癌的手术方式, 即部分或全胃切除的切除术和局部淋巴结切除术同时进行[43]。若出现多发转移无法选择手术时, 可以选择其他的内科治疗, 其中全身化学药物(简称“化疗”)治疗是首选治疗方法。对于预后较差、无法行根除手术的患者, G-NETs 也可以考虑局部治疗, 如化疗栓塞和射频消融等方法。对于 G-NEC 患者来说绝大多数都会有转移及复发, 此时手术治疗的作用就十分有限, 通常建议采用联合放化疗的综合治疗的手段。

6.2. 其他治疗

内科治疗的主要目的是控制肿瘤生长引起的症状和延长病人的生存期。具体包括化学药物、生物疗法、代谢治疗和分子靶向治疗等。

6.2.1. 化疗

化疗适用于根治性手术的辅助治疗以及晚期不能手术的联合放射治疗。目前尚没有针对 G-NETs 的标准化疗方案。其一线治疗为铂类联合依托泊苷或伊立替康为基础的方案, 其应答率达 40%~70% [44]。FOLFOX (奥沙利铂 + 四氢叶酸 + 5-氟尿嘧啶)、FOLFIRI (伊立替康 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶)和替莫唑胺为基础的化疗方案是在以顺铂为基础的一线治疗失败时的二线治疗选择[45]。

6.2.2. 生长抑素类似物(Somatostatin Analogues, SSAs)

SSAs 可以起到抑制胃泌素和抑制肿瘤增殖的作用[42] [46]。因其能肿瘤缩减以及减少复发的作用, 可以用于多发性、小病灶、不易切除以及容易复发的患者, 可以用于内镜下切除后反复复发的 I 型 G-NETs [39] [46]。目前, 临床上常用的 SSAs 有奥曲肽、兰瑞肽和帕瑞肽。但目前有关 SSAs 的应用仍有些许疑问存在, 并不推荐于所有的早期患者。此外, 一项研究表现新药 Netazepide 作为一种口服的胃泌素/胆囊收缩素-2 受体拮抗剂可能是一种潜在的治疗 I 型 G-NETs 的药物, 其作用机制可能是通过减弱胃泌素的作用, 达到控制肿瘤的生长, 甚至能使肿瘤消失。但是一旦停用此药, 容易引起复发。目前尚缺乏大样本数据证据支持新药的应用[47]。

6.2.3. 干扰素 α (Interferon α , INF- α)

INF- α 作用于 G-NETs 的机制可能是因为 INF- α 可以抑制生长因子的合成, 致使细胞停留在 G1 和 G0 期, 从而能够抑制肿瘤细胞的生长及其分化; 同时还可以使血管的生成进而减少肿瘤细胞的血供; 而且 INF- α 还可能抑制部分 NETs 的激素合成及分泌。INF- α 可以在生长缓慢且分化程度较低的肿瘤中发挥出较好的效果。在 G-NETs 抗肿瘤治疗中, INF- α 可以用单独或者联合 SSAs 使用。一项关于胰腺神经内分泌肿瘤的研究中提出 INF- α 可以使 30%~80% 患者的肿瘤生长得到控制[48]。目前尚没有充分的研究证明 INF- α 对 G-NETs 患者生存等情况的影响, 临床上对其的使用十分有限。

6.2.4. 多肽受体放射代谢疗法(Peptide Receptor Radio Metabolic Treatment, PRRT)

PRRT 是一种较新的治疗手段, 其利用 SSAs 与细胞表面的 SSTR 特异性结合的特点, 将放射性核素(如 90Y 或 177 Lu)标记于 SSAs, 对肿瘤进行定位及靶向放射性治疗。放射性核素主要是通过介入的手段给药, 对 G-NETs 有肝转移病灶的患者更适用。但是需要引注意的是 PRRT 的血液毒性和肾毒性。PRRT 主要适用于常规方法治疗无效时, 而不是一线的治疗手段[49]。

6.2.5. 靶向治疗

胃 NETs 的高度异质性, 决定了可以应用靶向药物来治疗该类肿瘤。目前, 常用的靶向药物是抗血管生成药和哺乳动物雷帕霉素(mTOR)抑制剂。

血管生长抑制剂如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂, 能够抑制肿瘤的血管生长, 减少肿瘤细胞的营养血供, 从而抑制肿瘤的生长。目前血管生长抑制剂常用于胰腺 NETs 的治疗并且效果显著, 如舒尼替尼(酪氨酸激酶抑制剂)。目前尚未有批准针对源自非胰腺 NETs 的抗血管生成的靶向治疗。新药索凡替尼也是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗血管生成及抗免疫逃逸的作用。一项包括 81 例的临床试验研究显示索凡替尼在胃肠道的肿瘤中表现出较好的效果[50]。此外, 贝伐珠单抗作为一种选择性抑制 VEGF 的单抗, 也可以联合化疗应用。目前多项临床研究工作仍在进行, 其治疗效果有待期望。依维莫司作为首选的 mTOR 抑制剂, 目前被批准用于非功能性的肺及胃肠 NETs 患者的治疗。根据风险-效益的特点, 依维莫司主要用于临床进展显著及晚期的患者。Yao 等[51]在一项随机对照的 III 期临床试验中提出, 依维莫司和安慰剂相比, 可以明显地延长晚期 NETs 患者的无进展生存率, 而且对高中分化的患者也有一定的治疗效果。

7. 预后及随访

胃 NETs 的预后与肿瘤的分型、病理分类及分期密切相关。I 型 G-NETs 患者的预后良好, 其 5 年生存率可以接近 100% (90%~95%) [52]。I 型患者的远期生存也较好, 能达到正常生活的目的, 发生转移的风险也很少[42]。但 Jenny 等[53]在一项关于 G-NETs 患者的长期的内镜随访研究中发现有 5.5% 的 I 型 G-NETs 患者发展成了胃癌, 提示本病长期内镜随访的重要性。美国国家综合癌症网络(NCCN)指南建议 G-NETs 患者初次治疗后的 6~12 个月进行 1 次内镜随访, 之后每年进行 1 次内镜随访。II 型 G-NETs 与 I 型患者类似, 通常在早期就被发现, 因而也具有较好的预后, 其 5 年生存率为 70%~90% [1] [54]。但是 II 型可能会有 5%~35% 的区域淋巴结转移潜能[42]。III 型 G-NETs 患者的预后较差, 其总体生存率为 79%, 而 5 年生存率不超过 35% [1] [55]。患者会有 50% 以上的转移风险[42]。IV 型 G-NETs 患者的预后极差, 80% 以上的 IV 型 G-NETs 患者在诊断初期就伴有远处转移, 生存时间较短, 其平均生存期在 6.5~14.9 个月[1] [56]。所以在治疗期间内, 建议患者在 2~3 个月再次入院复查进而评估疾病进展情况。总之, 胃 NETs 的预后可以表现为不同的临床结局。临床医生在诊疗过程中应充分评估肿瘤的病理性质, 进而为患者制定个体化治疗方案。

8. 结语

胃神经内分泌肿瘤作为异质性较强的一种实体肿瘤, 其发病率较低。近年来对 G-NETs 研究和关注度不断增加, 内镜检查中 G-NETs 的检出率也在逐渐增加。G-NETs 根据发病机制及组织形态学特征差异分为不同的临床类型。G-NETs 的分型不同, 其诊疗和预后也大不相同。为了更好地诊治 G-NETs 患者, 必须对肿瘤的临床及病理特征进行充分的评估, 结合实验室、影像学及内镜等检查进行综合评估, 进而为不同的 G-NETs 患者制定个体化的治疗。从而能够早期且准确地诊断出 G-NETs 的患者, 进而获得更有针对性治疗。目前, 大家对 G-NETs 的认识尚浅, 分型诊断意识不够强, 治疗方式也不够规范。因此, 今后很长一段时间仍要关注规范 G-NETs 的诊断及治疗。

参考文献

- [1] Ahmed, M. (2020) Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors in 2020. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 791-807. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.791>
- [2] Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., 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>
- [3] Yang, Z., Wang, W., Lu, J., et al. (2018) Gastric Neuroendocrine Tumors (G-Nets): Incidence, Prognosis and Recent Trend toward Improved Survival. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, **45**, 389-396. <https://doi.org/10.1159/000486915>
- [4] Strosberg, J.R., Benson, A.B., Huynh, L., et al. (2014) Clinical Benefits of Above-Standard Dose of Octreotide LAR in Patients with Neuroendocrine Tumors for Control of Carcinoid Syndrome Symptoms: A Multicenter Retrospective Chart Review Study. *The Oncologist*, **19**, 930-936. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0120>
- [5] Boyce, M. and Thomsen, L. (2015) Gastric Neuroendocrine Tumors: Prevalence in Europe, USA, and Japan, and Rationale for Treatment with a Gastrin/CCK2 Receptor Antagonist. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **50**, 550-559. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1009941>
- [6] Oberndorfer, S. (1907) Karzinoide Tumoren Des Dunndarms. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, **1**, 426-430.
- [7] Rindi, G., Petrone, G. and Inzani, F. (2014) The 2010 WHO Classification of Digestive Neuroendocrine Neoplasms: A Critical Appraisal Four Years after Its Introduction. *Endocrine Pathology*, **25**, 186-192. <https://doi.org/10.1007/s12022-014-9313-z>
- [8] Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., et al. (2020) The 2019 WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *Histopathology*, **76**, 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [9] CSCO 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[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9): 815-832.
- [10] Rindi, G., Kl Ppel, G., Alhman, H., et al. (2006) TNM Staging of Foregut (Neuro)Endocrine Tumors: A Consensus Proposal Including a Grading System. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, **449**, 395-401. <https://doi.org/10.1007/s00428-006-0250-1>
- [11] Cancer AJCO (2012) AJCC Cancer Staging Atlas. Springer, New York.
- [12] Hoda, S.A. (2017) AJCC Cancer Staging Manua, 8th Edition. *Advances in Anatomic Pathology*, **24**, 112-112. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000137>
- [13] Amin, M.B., Greene, F.L., Edge, S.B., et al. (2017) The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a Bridge from a Population-Based to a More “Personalized” Approach to Cancer Staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- [14] Delle Fave, G., Kwekkeboom, D.J., Van Cutsem, E., et al. (2012) ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology*, **95**, 74-87. <https://doi.org/10.1159/000335595>
- [15] Sato, Y., Iwafuchi, M., Ueki, J., et al. (2002) Gastric Carcinoid Tumors without Autoimmune Gastritis in Japan: A Relationship with *Helicobacter pylori* Infection. *Digestive Diseases and Sciences*, **47**, 579-585. <https://doi.org/10.1023/A:1017972204219>
- [16] Mastracci, L., Rindi, G., Grillo, F., et al. (2021) Neuroendocrine Neoplasms of the Esophagus and Stomach. *Pathologica*, **113**, 5-11. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-229>
- [17] Salyers, W.J., Vega, K.J., Munoz, J.C., et al. (2014) Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract: Case Reports and Literature Review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **6**, 301-310. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v6.i8.301>
- [18] De Baere, T., Deschamps, F., Tselikas, L., et al. (2015) GEP-NETS Update: Interventional Radiology: Role in the Treatment of Liver Metastases from GEP-NETS. *European Journal of Endocrinology*, **172**, R151-R166. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0630>
- [19] Zhang, L., Ozao, J., Warner, R., et al. (2011) Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Type I Gastric Carcinoid Tumor. *World Journal of Surgery*, **35**, 1879-1886. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1137-0>
- [20] Verbeek, W.H., Korse, C.M. and Tesselaa, M.E. (2016) GEP-NETS UPDATE: Secreting Gastro-Enteropancreatic Neuroendocrine Tumours and Biomarkers. *European Journal of Endocrinology*, **174**, R1-R7. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0971>
- [21] Borch, K., Stridsberg, M., Burman, P., et al. (1997) Basal Chromogranin A and Gastrin Concentrations in Circulation Correlate to Endocrine Cell Proliferation in Type-A Gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **32**, 198-202.

- <https://doi.org/10.3109/00365529709000194>
- [22] Kanakisg, K. (2012) Biochemical Markers for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (GEP-NETs). *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **26**, 791-802. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.12.006>
- [23] Mj Nes, P., Sagatun, L., Nordrum, I.S., *et al.* (2017) Neuron-Specific Enolase as an Immunohistochemical Marker Is Better than Its Reputation. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, **65**, 687-703. <https://doi.org/10.1369/0022155417733676>
- [24] Birkenkamp-Demtr Der, K., Wagner, L., Brandt, S., Rensen, F., *et al.* (2005) Secretagogin Is a Novel Marker for Neuroendocrine Differentiation. *Neuroendocrinology*, **82**, 121-138. <https://doi.org/10.1159/000091207>
- [25] Sundin, A., Arnold, R., Baudin, E., *et al.* (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*, **105**, 212-244. <https://doi.org/10.1159/000471879>
- [26] 王杨迪, 宋晨宇, 石思雅, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的影像学研究进展[J]. *放射学实践*, 2020, 35(9): 1190-1195.
- [27] Modlin, I.M., Kidd, M. and Lye, K.D. (2002) Biology and Management of Gastric Carcinoid Tumours: A Review. *The European Journal of Surgery*, **168**, 669-683. <https://doi.org/10.1080/11024150201680022>
- [28] Srirajaskanthan, R., Kayani, I., Quigley, A.M., *et al.* (2010) The Role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in Patients with Neuroendocrine Tumors and Negative or Equivocal Findings on ¹¹¹In-DTPA-Octreotide Scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, **51**, 875-882. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.066134>
- [29] Burkitt, M.D. and Pritchard, D.M. (2006) Review Article: Pathogenesis and Management of Gastric Carcinoid Tumours. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **24**, 1305-1320. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03130.x>
- [30] Sato, Y. (2015) Endoscopic Diagnosis and Management of Type I Neuroendocrine Tumors. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **7**, 346-353. <https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i4.346>
- [31] Chin, J.L. and O'toole, D. (2017) Diagnosis and Management of Upper Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clinical Endoscopy*, **50**, 520-529. <https://doi.org/10.5946/ce.2017.181>
- [32] Roberto, G.A., Rodrigues, C.M.B., Peixoto, R.D., *et al.* (2020) Gastric Neuroendocrine Tumor: A Practical Literature Review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 850-856. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.850>
- [33] Luigi, I. (2016) An Update on the Pathology of Neuroendocrine Tumors. *Frontiers in Bioscience*, **8**, Article No. 1. <https://doi.org/10.2741/s442>
- [34] Wang, Y.H., Yang, Q.C., Lin, Y., *et al.* (2014) Chromogranin A as a Marker for Diagnosis, Treatment, and Survival in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasm. *Medicine*, **93**, E247. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000247>
- [35] O'toole, D., Grossman, A., Gross, D., *et al.* (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*, **90**, 194-202. <https://doi.org/10.1159/000225948>
- [36] Garcia-Carbonero, R., Sorbye, H., Baudin, E., *et al.* (2016) ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*, **103**, 186-194. <https://doi.org/10.1159/000443172>
- [37] Yuan, C.H., Wang, J., Xiu, D.R., *et al.* (2016) Meta-Analysis of Liver Resection versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 244-249. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4654-5>
- [38] Sundin, A. (2012) Radiological and Nuclear Medicine Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **26**, 803-818. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.12.004>
- [39] Ozao-Choy, J., Buch, K., Strauchen, J.A., *et al.* (2010) Laparoscopic Antrectomy for the Treatment of Type I Gastric Carcinoid Tumors. *The Journal of Surgical Research*, **162**, 22-25. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.01.005>
- [40] Dias, A.R., Azevedo, B.C., Alban, L.B.V., *et al.* (2017) Gastric Neuroendocrine Tumor: Review and Update. *Brazilian Archives of Digestive Surgery*, **30**, 150-154. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201700020016>
- [41] De Angelis, C., Cortegoso Valdivia, P., Venezia, L., *et al.* (2018) Diagnosis and Management of Zollinger-Ellison Syndrome in 2018. *Minerva Endocrinologica*, **43**, 212-220. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02745-6>
- [42] Basuroy, R., Haji, A., Ramage, J.K., *et al.* (2016) Review Article: The Investigation and Management of Rectal Neuroendocrine Tumours. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **44**, 332-345. <https://doi.org/10.1111/apt.13697>
- [43] Cummings, D., Wong, J., Palm, R., *et al.* (2021) Epidemiology, Diagnosis, Staging and Multimodal Therapy of Esophageal and Gastric Tumors. *Cancers*, **13**, Article No. 582. <https://doi.org/10.3390/cancers13030582>

- [44] Kulke, M.H., Anthony, L.B., Bushnell, D.L., *et al.* (2010) NANETS Treatment Guidelines: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas. *Pancreas*, **39**, 735-752. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ebb168>
- [45] Pavel, M., Öberg, K., Falconi, M., *et al.* (2020) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **31**, 844-860. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
- [46] Massironi, S., Zilli, A. and Conte, D. (2015) Somatostatin Analogs for Gastric Carcinoids: for Many, but Not All. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 6785-6793. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i22.6785>
- [47] Boyce, M., Moore, A.R., Sagatun, L., *et al.* (2017) Netazepide, a Gastrin/Cholecystokinin-2 Receptor Antagonist, Can Eradicate Gastric Neuroendocrine Tumours in Patients with Autoimmune Chronic Atrophic Gastritis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **83**, 466-475. <https://doi.org/10.1111/bcp.13146>
- [48] Rossi Re Massironi, S., Conte, D., *et al.* (2014) Therapy for Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Annals of Translational Medicine*, **2**, 8.
- [49] Ramage, J.K., Ahmed, A., Ardill, J., *et al.* (2012) Guidelines for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine (Including Carcinoid) Tumours (NETs). *Gut*, **61**, 6-32. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300831>
- [50] Xu, J., Li, J., Bai, C., *et al.* (2019) Surufatinib in Advanced Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Phase Ib/II Trial. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **25**, 3486-3494. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2994>
- [51] Yao, J.C., Shah, M.H., Ito, T., *et al.* (2011) Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 514-523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290>
- [52] Crosby, D.A., Donohoe, C.L., Fitzgerald, L., *et al.* (2012) Gastric Neuroendocrine Tumours. *Digestive Surgery*, **29**, 331-348. <https://doi.org/10.1159/000342988>
- [53] Jenny, H.E., Ogando, P.A., Fujitani, K., *et al.* (2016) Laparoscopic Antrectomy: A Safe and Definitive Treatment in Managing Type I Gastric Carcinoids. *American Journal of Surgery*, **211**, 778-782. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.08.040>
- [54] Scher BI, H., Jensen, R.T., Cadiot, G., *et al.* (2011) Management of Early Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **3**, 133-139. <https://doi.org/10.4253/wjge.v3.i7.133>
- [55] Rappel, S., Altendorf-Hofmann, A. and Stolte, M. (1995) Prognosis of Gastric Carcinoid Tumours. *Digestion*, **56**, 455-462. <https://doi.org/10.1159/000201276>
- [56] Chen, W.C., Warner, R.R., Ward, S.C., *et al.* (2015) Management and Disease Outcome of Type I Gastric Neuroendocrine Tumors: The Mount Sinai Experience. *Digestive Diseases and Sciences*, **60**, 996-1003. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3410-1>