



虞先濬，主任医师、教授、博士研究生导师，目前担任复旦大学胰腺肿瘤研究所所长、复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科主任、中国抗癌协会胰腺癌专业委员会候任主任委员。主要从事胰腺肿瘤外科综合治疗的临床转化研究。主要学术成绩：① 创新“胰肠吻合”方法，显著提高手术安全性；② 揭示胰腺癌淋巴转移特性，规范手术清扫范围；③ 建立甄别不同胰腺癌亚群的血清生物学标签，阐述相关机制；④ 发现胰腺神经内分泌肿瘤增殖、淋巴转移的特性，改变国际指南的分期。获国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金中德国际合作项目各1项，国家自然科学基金面上项目3项，省部级课题7项；入选科技部创新人才推进计划。近5年以第

一作者或通讯作者(含共同)在*J Clin Oncol*、*Ann Surg*、*Cell Res*、*Clin Cancer Res*和*Oncogene*等权威期刊发表SCI论文68篇，总影响因子超过280分，单篇论著最高影响因子20.98分。作为第一发明人获得5项国家实用新型专利、上海市优秀发明选拔赛“金奖”。研究成果已纳入多部胰腺肿瘤临床指南和专家共识。

改良胰腺神经内分泌肿瘤分期的 临床解读

罗国培，金凯舟，程 合，刘 辰，倪泉兴，虞先濬

复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 胰腺神经内分泌肿瘤是一种常见的胰腺恶性肿瘤，异质性极强，诊治手段多样，因此，统一、实用的分期系统将有助于临床诊治及研究。目前，胰腺神经内分泌肿瘤包括欧洲神经内分泌肿瘤协会(European Neuroendocrine Tumor Society System, ENETS)和美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)两种分期，然而两种分期系统对临床指导价值有限，且两种分期系统的并存造成了分期系统混乱的局面。复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科通过结合ENETS中TNM的定义及AJCC中分期的定义，建立了改良的分期系统，该分期能更好地区分出不同预后的人群，更适合于指导临床应用，有利于建立统一的临床分期标准。研究结果发表在《临床肿瘤学杂志》(*Journal of Clinical Oncology, JCO*)上。研究得到了国际同行的高度重视与认可，被评为“2017 Best of *JCO: Gastrointestinal edition*”。*JCO*编辑部进行了专篇述评。该研究就改良分期系统的临床应用进行解读。

[关键词] 胰腺神经内分泌肿瘤；分期；预后；欧洲神经内分泌肿瘤协会；美国癌症联合委员会

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.05.001

中图分类号: R739.63 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2017)05-0321-05

The clinical interpretation of modified staging system for pancreatic neuroendocrine tumors LUO Guopei, JIN Kaizhou, CHENG He, LIU Chen, NI Quanxing, YU Xianjun (Department of Pancreas and Hepatobiliary Surgery, Pancreas Cancer Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xianjun E-mail: yuxianjun@fudanpci.org

[Abstract] Pancreatic neuroendocrine tumor is a common pancreatic tumor with high heterogeneity and multiple management modalities. A standard and practical staging system for pancreatic neuroendocrine tumors will be beneficial to clinical management and research. At present, there are two staging systems (ENETS and AJCC). Both of them have shortcomings which limit their clinical application. In addition, the coexistence of two staging systems is confusing to clinicians. We proposed a modified ENETS staging system by keeping the ENETS TNM definition and adopting the AJCC staging definition. The modified staging system can successfully distinguish patients with different prognosis and is helpful in establishing clinical standard. This study has been published in *Journal of Clinical Oncology (JCO)* and was selected as "2017 Best of JCO: Gastrointestinal edition". This paper was aimed to interpret the modified staging system in clinical practice.

[Key words] Pancreatic neuroendocrine tumor; Staging; Prognosis; European Neuroendocrine Tumor Society System; American Joint Committee on Cancer

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs) 来源于胰岛细胞, 是一种常见的胰腺恶性肿瘤, 发病率约为 0.4/10 万人, 占临床诊断胰腺肿瘤的 2%~5%, 其中 10%~20% 伴有多发性神经内分泌肿瘤 (multiple endocrine neoplasm, MEN)^[1-2]。临床上, 根据有无临床症状及其所分泌的激素水平分为功能性和无功能性胰腺神经内分泌肿瘤两种类型。近年来, 随着检出技术的进展, 其发病率逐年升高。胰腺神经内分泌肿瘤异质性极强, 诊治手段多样, 临床诊治较为复杂^[1-4]。因此, 统一、实用的分期系统将有助于临床诊治、经验总结及科学研究。

1 胰腺神经内分泌肿瘤分期现状

目前, 胰腺神经内分泌肿瘤存在两种分期系统, 包括欧洲神经内分泌肿瘤协会 (European Neuroendocrine Tumor Society System, ENETS) 和美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 两种分期^[5]。二者都在临床上广泛使用, 欧洲学者多采用 ENETS 分期, 而北美学者多采用 AJCC 分期。由于 ENETS 系统为针对胰腺神经内分泌肿瘤而提出的分期系统, 相比 AJCC 分期系统更专业实用, 因此中国学者多采用 ENETS 分期系统^[5]。两种分期的并存造成了胰腺神经内分泌肿瘤分期混乱的局面, 包括临床指导不统一, 数据对比不一致, 因而建立实用、统一的新的分期系统已迫在眉睫^[5-6]。

在中国抗癌协会胰腺癌专业委员会神经内分泌肿瘤学组 (Chinese Study Group for

Neuroendocrine Tumors, CSNET) 各成员单位以及国际著名的 Johns Hopkins 医学中心和 H. Lee Moffitt 癌症中心的精心协作下, 复旦大学胰腺肿瘤研究所团队建立了三千余例的胰腺神经内分泌肿瘤资料库, 系统分析了 ENETS 及 AJCC 分期系统的各自缺点, 并提出了改良的 ENETS 分期系统 (modified ENETS staging system, mENETS), mENETS 通过保留 ENETS 分期中 T、N、M 定义并采用 AJCC 分期中的分期定义建立 (图 1, 表 1、2)^[5]。

2 ENETS 分期缺点

ENETS 分期系统中 I 期定义为小于 2 cm 的无淋巴转移和远处转移的肿瘤, II_A 期定义为 2~4 cm 的无淋巴转移和远处转移的肿瘤。由于胰腺神经内分泌肿瘤恶性程度低, 因此 I 期与 II_A 期患者预后类似, 这在前期多项研究中得以证实: 以 I 期作为参照, Scarpa 等^[7]报道 II_A 期风险比 (hazard ratio, HR) 为 1.17 ($P=0.911$); Ekeblad 等^[8]报道 II_A 期 HR 为 0.60 ($P=0.338$); 复旦大学附属肿瘤医院报道的数据显示, II_A 期 HR 为 0.99 ($P=0.955$)^[5]。因此, II_A 期应纳入 I 期进行预后判断。另外, ENETS 分期系统中 III_A 期定义为侵犯邻近脏器而无淋巴转移和远处转移的肿瘤, III_B 期定义为有淋巴转移但无远处转移的肿瘤。前期多项研究表明, III_A 期患者预后要差于 III_B 期患者。以 I 期作为参照, Scarpa 等^[7]报道 III_A 期 HR 为 17.53, III_B 期为 8.97; Ekeblad 等^[8]报道 III_A 期 HR 为 4.60, III_B 期 HR 为 2.60; Rindi 等^[9]报道 III_A 期 HR 为 108.20, III_B 期 HR 为

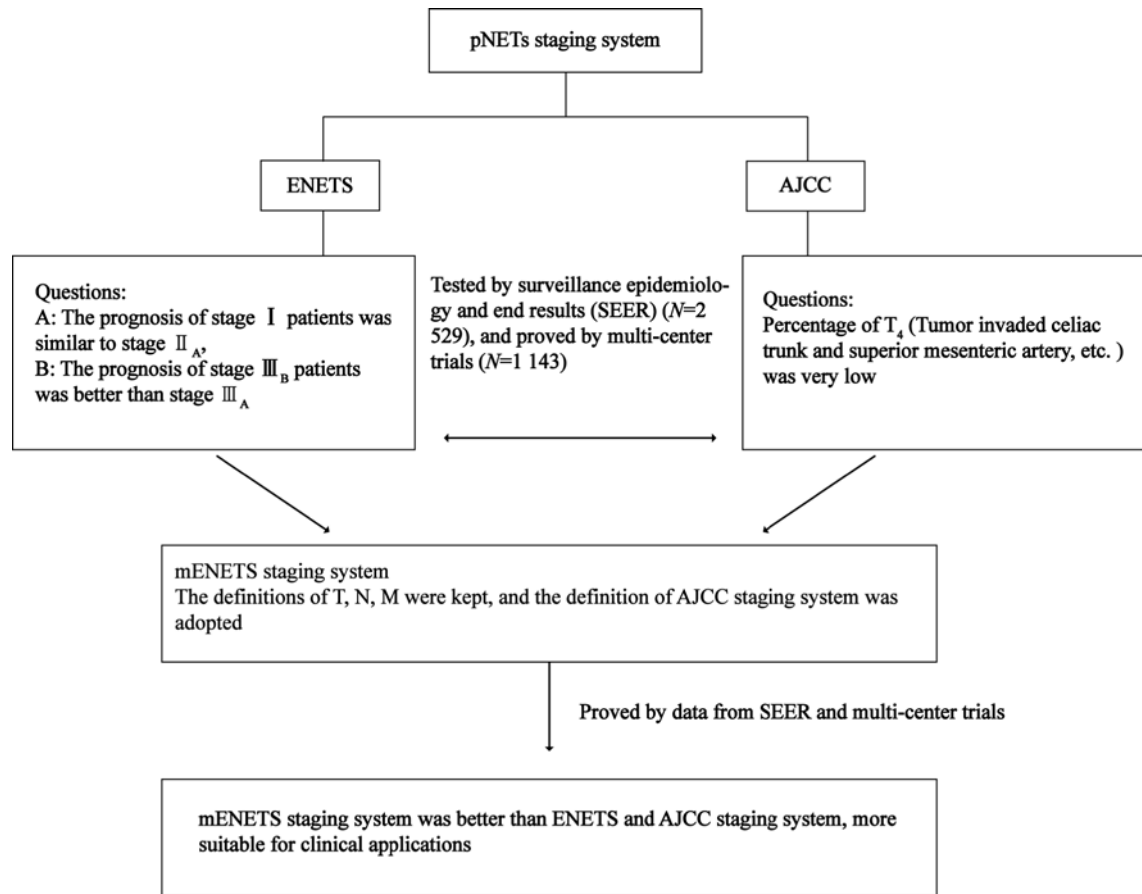


图 1 改良分期系统流程图^[5]

Fig 1 Diagram for the proposed modified staging system^[5]

表 1 胰腺神经内分泌肿瘤AJCC分期和ENETS分期的定义^[5]

Tab. 1 The definition of AJCC and ENETS staging system for pancreatic neuroendocrine tumors

AJCC staging system		ENETS staging system	
Stage	Discription	Stage	Discription
T ₁	The tumor was confined to the pancreas, length ≤2 cm	T ₁	The tumor was confined to the pancreas, length ≤2 cm
T ₂	The tumor was confined to the pancreas, length >2 cm	T ₂	The tumor was confined to the pancreas, length 2-4 cm
T ₃	Tumor invaded para-pancreatic tissues, celiac trunk and superior mesenteric artery were not invaded	T ₃	The tumor was confined to the pancreas, length >4 cm, or the tumor invaded bile duct or duodenum
T ₄	Tumor invaded celiac trunk and superior mesenteric artery (unresectable tumor)	T ₄	Tumor invaded the organs adjacent to pancreas
N ₀	Without regional lymph node metastasis	N ₀	Without regional lymph node metastasis
N ₁	Regional lymph node metastasis	N ₁	Regional lymph node metastasis
M ₀	Without distant metastasis	M ₀	Without distant metastasis
M ₁	Distant metastasis	M ₁	Distant metastasis

表 2 胰腺神经内分泌肿瘤AJCC、ENETS及mENETS分期对比

Tab. 2 The comparison of AJCC, ENETS and mENETS staging system for pancreatic neuroendocrine tumors

Staging	AJCC			Staging	ENETS			Staging	mENETS		
	T	N	M		T	N	M		T	N	M
I _A	T ₁	N ₀	M ₀	I	T ₁	N ₀	M ₀	I _A	T ₁	N ₀	M ₀
I _B	T ₂	N ₀	M ₀	II _A	T ₂	N ₀	M ₀	I _B	T ₂	N ₀	M ₀
II _A	T ₃	N ₀	M ₀	II _B	T ₃	N ₀	M ₀	II _A	T ₃	N ₀	M ₀
II _B	T ₁₋₃	N ₁	M ₀	III _A	T ₄	N ₀	M ₀	II _B	T ₁₋₃	N ₁	M ₀
III	T ₄	Any N	M ₀	III _B	Any T	N ₁	M ₀	III	T ₄	Any N	M ₀
IV	Any T	Any N	M ₁	IV	Any T	Any N	M ₁	IV	Any T	Any N	M ₁

40.50。复旦大学附属肿瘤医院的研究进一步证实了该结果: III_A期HR为2.87, III_B期HR为2.77^[5]。由于胰腺外侵犯的患者预后要差于有淋巴转移的患者, 因此ENETS分期中III_A期与III_B期定义应对调。

3 AJCC分期缺点

AJCC没有针对胰腺神经内分泌肿瘤而提出特有的分期系统, 而是直接采纳胰腺癌的AJCC分期系统。2007年, Bilimoria等^[10]首次分析了AJCC胰腺癌分期在1 815例手术切除的胰腺神经内分泌肿瘤患者中的应用。众所周知, 胰腺神经内分泌肿瘤的生物学特性不同于胰腺癌, 因此, 直接采用胰腺癌的AJCC分期系统会导致临床分期的不准确。比如, III期胰腺癌为肿瘤侵犯腹腔干和(或)肠系膜上动脉而无远处转移, 约占胰腺癌的30%。胰腺神经内分泌肿瘤恶性程度远低于胰腺癌, 侵袭性弱, 较少侵犯腹腔干和(或)肠系膜上动脉。前期两种大样本研究分别报道III期胰腺神经内分泌肿瘤占有所有肿瘤的5.3%和4.0%^[9, 11]。我们通过多中心数据和SEER数据分析发现, AJCC分期中III期胰腺神经内分泌肿瘤仅占有所有肿瘤的2%^[5]。这些结果表明, AJCC分期中T分期定义不适于胰腺神经内分泌肿瘤的临床应用。

4 mENETS分期介绍及应用

自ENETS分期和AJCC分期提出以来, 多

项研究针对两种分期的优缺点进行对比与改良, 然而由于缺乏临床可行性而未得到进一步认可^[12-14]。我们针对目前胰腺神经内分泌肿瘤分期不统一、不实用的混乱现状, 巧妙地结合了现行分期系统的优点, 提出了更简洁、更有利于指导临床的新分期系统, 该分期系统结合了ENETS中TNM的定义及AJCC中分期的定义, 从而结合了二者的优点而规避了二者的缺点, 研究成果在国际著名肿瘤学期刊《临床肿瘤学杂志》(*Journal of Clinical Oncology, JCO*)上发表^[5]。ENETS分期系统中T分期是根据胰腺神经内分泌肿瘤的生物学特性而定义, 因此优于AJCC分期中直接套用与胰腺神经内分泌肿瘤生物学特性不同的胰腺癌T分期的定义, 而ENETS分期中由于存在对肿瘤大小以及淋巴转移对预后影响的认识缺陷, 因而改良分期中采用了AJCC分期的定义。研究表明, mENETS分期系统有更好的比例分布(I期, 32.1%; II期, 36.4%; III期, 8.9%; IV期, 22.7%, 表3), 且预后呈一定的梯度分布(以I期为参照, II期HR为1.92; III期HR为3.26; IV期HR为5.36, 表3)。因此, mENETS分期具有良好的临床可行性, 能更好地分别出不同预后的人群, 更适合于指导临床应用, 利于建立统一的临床分期标准。

表3 AJCC分期、ENETS分期以及mENETS中各个亚分期比例以及风险比^[5]

Tab. 3 The sub-staging percentage and HR of AJCC, ENETS and mENETS staging system

Database	Staging	AJCC			ENETS			mENETS		
		Percentage/%	HR	P value	Percentage/%	HR	P value	Percentage/%	HR	P value
Surveillance epidemiology and end results (SEER) database	I	40.6	1		16.7	1		32.1	1	
	II	34.5	2.21	<0.001	31.4	1.43	0.085	36.4	1.92	<0.001
	III	2.2	3.90	<0.001	29.2	2.52	<0.001	8.9	3.26	<0.001
	IV	22.7	5.07	<0.001	22.7	5.49	<0.001	22.7	5.36	<0.001
Multicenter	I	48.1	1		24.3	1		43	1	
	II	28.8	2.03	<0.001	30.3	1.54	0.183	24.4	2.14	0.001
	III	2.1	4.99	<0.001	24.4	3.63	<0.001	11.6	3.48	<0.001
	IV	21.0	5.74	<0.001	21.0	8.31	<0.001	21.0	6.91	<0.001

5 外界评价

本研究得到了国际同行的高度重视与认可, 被评为“2017 Best of *JCO*: Gastrointestinal edition”。*JCO*编辑部特邀请了国际著名神经

内分泌肿瘤James Yao教授对该研究进行了题为What's in a Name? Steady Progress in Staging Pancreatic Neuroendocrine Tumors的专篇述评^[15]。Yao教授指出: “虞先濬等通过大样本

验证了ENETS和AJCC临床分期系统的重要缺陷：ENETS分期系统中Ⅰ期和Ⅱ_A期患者预后相似，Ⅲ_A期患者预后竟然差于Ⅲ_B期患者；而AJCC分期中Ⅲ期肿瘤仅占有所有肿瘤的2%。为此，研究人员又分析了ENETS和AJCC临床分期系统的优点，然后结合了ENETS中TNM的定义以及AJCC中肿瘤分期的定义，解决了两种临床分期系统的缺陷，建立了mENETS分期。结果证明，mENETS分期能更好地提供更有效的预后信息，为基于分期的治疗提供依据，更有利于统一对胰腺神经内分泌肿瘤的认识。当然，新的分期系统仍存在一定缺陷，包括淋巴转移分期不详细、未纳入Ki-67和分化程度指标以及新的预后分子DAXX和ATRX的使用等，因此仍需要进一步探索更为完善的分期系统以指导临床。”

综上所述，ENETS系统中分期定义和AJCC系统中T分期定义皆存在缺陷。我们通过结合ENETS中TNM的定义及AJCC中分期的定义，建立了mENETS分期。研究表明，mENETS分期更适合指导临床、预后分析及科学研究。

[参 考 文 献]

- [1] 盛伟琪. 胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断的规范和进展中国癌症杂志 [J] . 中国癌症杂志, 2013, 23(6): 401-407.
- [2] 杨立新, 张丽娜, 张天彪. 胰腺神经内分泌肿瘤中DJ-1蛋白高表达的临床意义 [J] . 中国癌症杂志, 2015, 25 (2): 112-118.
- [3] JIN K, XU J, CHEN J, et al. Surgical management for non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms with synchronous liver metastasis: A consensus from the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors (CSNET) [J] . Int J Oncol, 2016, 49(5): 1991-2000.
- [4] 罗国培, 张波, 徐近, 等. 无功能性胰腺神经内分泌肿瘤的诊治 [J] . 中华胰腺病杂志, 2011, 11(5): 378-380.
- [5] LUO G, JAVED A, STROSBURG J R, et al. Modified staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society Systems [J] . J Clin Oncol, 2017, 35(3): 274-280.
- [6] KLÖPPEL G, RINDI G, PERREN A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement [J] . Virchows Arch, 2010, 456(6): 595-597.
- [7] SCARPA A, MANTOVANI W, CAPELLI P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients [J] . Mod Pathol, 2010, 23(6): 824-833.
- [8] EKEBLAD S, SKOGSEID B, DUNDER K, et al. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution [J] . Clin Cancer Res, 2008, 14(23): 7798-7803.
- [9] RINDI G, FALCONI M, KLERSY C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study [J] . J Natl Cancer Inst, 2012, 104(10): 764-777.
- [10] BILIMORIA K Y, BENTREM D J, MERKOW R P, et al. Application of the pancreatic adenocarcinoma staging system to pancreatic neuroendocrine tumors [J] . J Am Coll Surg, 2007, 205(4): 558-563.
- [11] STROSBURG J R, CHEEMA A, WEBER J, et al. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors [J] . J Clin Oncol, 2011, 29(22): 3044-3049.
- [12] YANG M, ZENG L, ZHANG Y, et al. TNM staging of pancreatic neuroendocrine tumors: an observational analysis and comparison by both AJCC and ENETS systems from 1 single institution [J] . Medicine (Baltimore), 2015, 94(12): e660.
- [13] BASTURK O, SAKA B, BALCI S, et al. Substaging of lymph node status in resected pancreatic ductal adenocarcinoma has strong prognostic correlations: proposal for a revised N classification for TNM staging [J] . Ann Surg Oncol, 2015, 22(Suppl 3): 1187-1195.
- [14] ZHU L M, TANG L, QIAO X W, et al. Differences and similarities in the clinicopathological features of pancreatic neuroendocrine tumors in China and the United States: A multicenter study [J] . Medicine (Baltimore), 2016, 95: e2836.
- [15] HALPERIN D M, YAO J C, DASARI A. What's in a name? Steady progress in staging pancreatic neuroendocrine tumors [J] . J Clin Oncol, 2017, 35(3): 265-267.

(收稿日期: 2017-02-15 修回日期: 2017-03-20)