



· 专家述评与论著 ·



虞先濬，主任医师，教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院副院长，上海市胰腺肿瘤研究所所长，复旦大学胰腺肿瘤研究所所长。国家杰出青年科学基金获得者，国家科技部“中青年科技创新领军人才”，国家百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”，全国五一劳动奖章获得者，上海市领军人才，上海工匠，复旦大学首届“名医工程”入选者，中国抗癌协会胰腺癌专业委员会候任主任委员，中国胰腺癌多学科协作组组长，中华医学会外科学分会胰腺外科学组委员，中国医师协会胰腺病专业委员会委员，中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会常务委员，美国外科医师学会会员。主持国家自然科学基金中德国际重点合作项目1项、国家自然科学基金面上项目3项、省部级项目12项，总计获得科研经费3 000余万元。以通信作者在*Journal of Clinical Oncology*、*Gut*、*Annals of Surgery*、*Cell Research*、*Autophagy*、*Clinical Cancer Research*、*Cancer Research*等国际权威SCI收录期刊上发表论文200余篇。

## 分化好的胃肠胰神经内分泌瘤G3的诊治新进展

高鹤丽，徐 近，虞先濬

复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，复旦大学胰腺肿瘤研究所，上海市胰腺肿瘤研究所，上海 200032

【摘要】 神经内分泌肿瘤属于少见肿瘤，发病率低，异质性强，可发生于全身多个器官。在中国，胃肠胰是神经内分泌肿瘤发病率最高的部位，自2017年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）消化系统肿瘤病理学分类关于胃肠胰神经内分泌肿瘤提出分化好的神经内分泌瘤G3（neuroendocrine tumor G3, NET G3）的概念后，分化好的NET G3的相关研究日益增多。对分化好的胃肠胰NET G3的诊治新进展进行综述。

【关键词】 神经内分泌瘤；高分级；治疗进展；预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.07.002

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)07-0567-07

**Advances in clinical diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor G3** GAO Heli, XU Jin, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; Pancreatic Cancer Institute, Fudan University; Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Shanghai 200032, China)

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

【Abstract】 Neuroendocrine neoplasms are rare and heterogenous, with low incidence, which can occur in multiple organs of the body. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms have the highest incidence in China. 2017 version World Health Organization (WHO) classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms put forward the concept of well-differentiated neuroendocrine tumors (NET) G3. The related research has started to increase. This article reviewed the latest advances in clinical diagnosis and treatment of well-differentiated gastroenteropancreatic NET G3.

【Key words】 Neuroendocrine tumor; High-grade; Treatment progress; Prognosis

神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm, NEN）是一类发病率低、异质性强、可发生于全身多个器官，在中国最常见的原发部

位是胰腺，其次为直肠、胃、小肠等<sup>[1]</sup>，因此胃肠胰NEN（gastroenteropancreatic NEN, GEP-NEN）占国内NEN患者总数的绝大多数。根据

分化程度可以将GEP-NEN分为分化好的神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 和分化差的神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC)。根据Ki-67增殖指数和核分裂象, 可以将GEP-NEN分为3个级别, 即G1、G2和G3。既往的NEN病理学分类多把高级别和分化差绑定在一起, 即G3为分化差的NEC。但在2017年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 消化系统肿瘤病理学分类<sup>[2]</sup>对GEP-NET重新定义了NET G3的概念, 即分化好的NET中也存在高级G3的类型。本文对GEP-NET G3的诊治进展、国内外相关指南及共识加以综述。

### 1 NET G3概念的提出和完善

类癌的概念早在1907年就已提出<sup>[3]</sup>, 但直到1980年才被正式列入WHO消化系统肿瘤病理学分类标准中, 此后对NEN的认识就在不断的修正和完善。1994年WHO消化系统肿瘤病理学分类针对NEN提出分化程度的概念, 根据形态学分化好坏将NEN分为分化好的NET和分化差的NEC<sup>[4]</sup>。在2010年WHO病理学分类标准中引入了分级的概念, 根据Ki-67增殖指数和核分裂象, 将GEP-NEN分为NET G1/G2和NEC G3<sup>[5]</sup>。但后续在临床实践中观察到部分分化好的GEP-NET其Ki-67增殖指数介于25%~60%, 这部分NET按照2010年WHO肿瘤分类标准无法归类<sup>[6]</sup>。在2013年中国胃肠胰NEN病理诊断共识中同样指出这一现象并提议将这部分形态学不符合低分化NEC、分化良好、Ki-67增殖指数超过20%的NEN命名为高增殖活性的NET, 以区别于NEC G3<sup>[7]</sup>。2016年ENETS指南中也单独撰写高级别NET和NEC的诊治共识<sup>[8]</sup>。2017年WHO消化系统病理学分类在GEP-NET中正式提出NET G3的亚类, 即形态学分化好, 但分级达到G3 (Ki-67增殖指数>20%或核分裂象>20/10HPF)<sup>[2]</sup>。因此, 在高级别 (G3) NEN中, 既存在分化好的NET G3, 也有分化差的NEC G3。病理形态学是区分NET G3和NEC G3的关键所在。在2019年WHO消化系统肿瘤病理学分类中继续沿该分类系统。2021年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南进一步将NET G3根据生

物学行为好坏分为生物学行为好 (Ki-67增殖指数<55%/SSR阳性/惰性生长) 和生物学行为差 (Ki-67增殖指数≥55%/SSR阴性/生长迅速) 两类<sup>[9]</sup>, 两者的治疗原则不同。

在临床实践中NET G3的检出率并不低。Zatelli等<sup>[10]</sup>总结了国外多个NEN数据, 发现胰腺NEN G3中NET G3占43%, 回肠NEN G3中NET G3占35%, 胃NEN G3中NET G3占18%。在分化好的NET中, NET G3约占30%<sup>[11]</sup>。其他的研究数据显示, 46%~65%的NET G3起源于胰腺<sup>[12-13]</sup>。复旦大学附属肿瘤医院的数据显示, 胰腺 (48%) 是NET G3最常见的发病部位, 其次是胃 (18%), 在2018年诊断的GEP-NEN中, NET G3占GEP-NEN的7%, 占分化好的NET的9%<sup>[14]</sup>。

### 2 NET G3的病理学特征和预后

NET G3与NEC G3不仅有病理形态分化好坏的差异, 在生物学行为、治疗预后甚至基因表达谱方面也有显著区别, 事实上NET G3的生物学行为和基因表达与NET G1/G2更为相似。

分化和分级对NEN患者的预后有重要意义。NET G3与NET G1/G2相比预后更差, 但比NEC G3侵袭性弱。不同研究显示, GEP-NET G3的中位总生存期 (overall survival, OS) 可达33~98个月, 明显高于NEC G3的11~17个月<sup>[15-16]</sup>。胰腺NET G3的中位OS为42~75个月, 而胰腺NEC的中位OS仅8.5~13.0个月<sup>[11]</sup>。分化和分级是两个不同的概念, 单独用Ki-67增殖指数无法区分NET G3和NEC, 既往曾尝试用Ki-67增殖指数55%为界区分NET G3和NEC, 胰腺NET G3的中位Ki-67增殖指数为29%~47%, 而胰腺NEC的中位Ki-67增殖指数为70%~80%, 虽然Ki-67增殖指数>60%的NET G3很少见, 但NET G3和NEC之间存在重叠的灰区, 特别是在Ki-67增殖指数在30%~50%的区域<sup>[13, 17]</sup>。Milione等<sup>[12]</sup>将GEP-NEN G3根据病理形态学分化程度和Ki-67增殖指数分为3个类型, 其中A型 (分化良好且Ki-67增殖指数为20%~55%) 的中位OS达43.6个月, B型 (低分化且Ki-67增殖指数为20%~55%) 的中位OS为24.5个月, C型 (低分化且Ki-67增殖指数≥55%) 的中位OS仅为5.3个月<sup>[12]</sup>。这种分类法在目前的NEN G3研究中得到认可。

除Ki-67增殖指数外, 还有其他病理学特征有

助于区别NET G3和NEC。分化好的NET G3异型性小,毛细血管与肿瘤细胞并行,局部坏死成分少;而分化差的NEC则表现为高度异型的小细胞或大细胞形,同时可出现区域性坏死。此外在NEC组织中可能看到腺癌的成分,而在NET G3的背景中可能检测到NET G1/G2的成分,或既往病理学诊断为NET G1/G2<sup>[15]</sup>。这表明NET G3可能从最初的NET G1/G2发展而来。在免疫组织化学染色中,NET G3多表达神经内分泌标志物,如嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)、突触素及生长抑素2型受体(somatostatin receptor 2, SSTR2)等。CgA在NET G3中的阳性率达90%以上,而在NEC组织中的阳性率较低。26%~50%的NET G3具有SSTR2或SSTR5强阳性表达,而在NEC中表达阳性率仅约16%,SSTR2和CgA阳性表达在胰腺NET G3中更常见。同时SSTR2强阳性和CgA阳性与患者生存呈正相关<sup>[18]</sup>。此外,NET G3的免疫组织化学染色中也可检测到*DAXX/ATRX*缺失和*MEN1*突变,而核*Rb1*和*p53*突变在NET G3中较少见,这与NET G1/G2类似。另外,Ki-67增殖指数与其他肿瘤标志物的免疫组织化学染色阳性率也有关,Ki-67增殖指数<55%的NEC特征表现为SSTR2/SSTR5弱阳性/阴性、*p53*强阳性和*Rb1*阴性/弱阳性,Ki-67增殖指数≥55%的NEC特征是*Rb1*和SSTR2/SSTR5阴性,*p53*染色呈突变模式<sup>[19]</sup>。

### 3 NET G3的基因改变特点和肿瘤微环境

NET G3和NEC G3在基因层面有很大区别。二代测序显示,NEC常见的分子生物学异常包括*TP53*、*BRAF*或*RAS*基因突变、*p16/Rb*/细胞周期蛋白D1信号转导通路的异常和微卫星不稳定性。其中最具有特征性的是*TP53*或*Rb1*基因的突变。这些分子特征也会出现在其他恶性肿瘤(如腺癌、混合性神经内分泌-非神经内分泌癌)中<sup>[19]</sup>。而几个包含大样本的NET二代测序显示,在胰腺NET中常见的基因突变为*MEN1*(44%)、*DAXX/ATRX*(43%),以及mTOR信号转导通路相关基因(14%)如*PTEN*缺失、*PI3KCA*等<sup>[20-21]</sup>。NET G3的基因突变模式与NET G1/G2类似,也多表现为*DAXX/ATRX*、*MEN1*等基因的异常。二代测序显示,基因突变在Ki-67增殖指数≥55%的NEC中更加富集(76.7%),而在Ki-67增殖指

数<55%的NEC、NET G3和NET G1/G2中基因突变发生频率则逐级减少,分别为55.6%、20.0%和15.8%<sup>[19]</sup>。Puccini等<sup>[22]</sup>对724例GEP-NEN患者行二代测序,其中包括135例高级别NEN患者,高级别NEN显示的主要突变基因包括*TP53*(51%)、*KRAS*(30%)、*APC*(27%)和*ARID1A*(23%)。与胃肠NEN相比,胰腺NEN携带更高频率的*MEN1*(25.9%)、*FOXO3*(8.6%)、*ATRX*(20.6%)和*TSC2*(6.3%)。

肿瘤微环境在肿瘤发生、发展中起重要作用。低级别NET的高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)、高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden-high, TMB-H)以及程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)表达阳性率明显低于高级别NEN<sup>[22]</sup>。PD-L1表达阳性率在Ki-67增殖指数≥55%的NEC中更高,Ki-67增殖指数≥55%的NEC组织中肿瘤浸润性淋巴细胞的PD-L1表达阳性率达36.7%<sup>[19, 23]</sup>。与胰腺NET相比,胰腺NEC呈现热免疫微环境,NEC的免疫微环境中包括丰富的肿瘤浸润性淋巴细胞、PD-1<sup>+</sup>T细胞和PD-L1<sup>+</sup>II型巨噬细胞,且T细胞浸润与无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)及OS的提高有关<sup>[24]</sup>。

### 4 NET G3的检查

虽然NET在计算机断层成像(computed tomography, CT)中常表现为富血供肿瘤,但只有33%的NET G3在CT中表现为富血供,在NEC中仅为5%<sup>[13]</sup>。生长抑素受体成像(somatostatin receptor imaging, SRI)在NEN的诊断治疗中具有重要作用,包括<sup>68</sup>Ga-DOTATATE正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)或<sup>111</sup>In-奥曲肽显像。超过80%的GEP-NET G3对SRI摄取很高,而NEC的SRI摄取阳性率为37%~50%<sup>[11, 25]</sup>。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT是恶性肿瘤常用的检查手段,92%的NEC表现为<sup>18</sup>F-FDG PET/CT阳性,NET G3的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT检测阳性率稍低,约75%<sup>[26]</sup>。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT可用于GEP-NEN分级和预后风险评估,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT阳性是NET G1/G2的独立不良预后因素,且在接受肽受体放射性核

素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 治疗的患者中,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT阴性患者的生存期明显长于 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT阳性患者<sup>[27]</sup>。目前更建议NET G3行 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE和 $^{18}\text{F}$ -FDG双标PET/CT检查,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE/ $^{18}\text{F}$ -FDG的相对摄取对动态评估肿瘤生物学行为和指导个性化治疗更有价值。

## 5 NET G3的治疗

在肿瘤治疗中应推广多学科协作, 而多学科协作在NEN治疗中尤为重要。GEP-NEN G3是一组异质性很强的病理学类型, 它可以像NET G1/G2一样呈惰性, 也可能出现超速进展。因此NET G3的治疗取决于多种因素, 如肿瘤分期、原发部位、分化、增殖和分子表达等。由于针对GEP-NET G3的前瞻性研究很少, 专家共识和指南推荐多以回顾性研究为依据, 因此亟待更多研究来指导临床治疗决策。

### 5.1 NET G3的手术治疗

手术是局限期NET G3的首选治疗方式, 局限期或局部进展期的胰腺NET G3术后5年生存率达30%~55%<sup>[28]</sup>。一项评估GEP-NEN G3手术疗效的研究<sup>[29]</sup>纳入60例I~III期GEP-NEN G3患者, 其中包含25例胰腺NEN G3和20例结直肠NEN G3, 术后2年生存率达64.5%, NET G3的中位OS明显长于NEC。另一项研究<sup>[30]</sup>对比NEN G3手术与化疗的疗效, 包括23例NET G3和40例NEC, 平均Ki-67增殖指数为52%, 分为直接手术、化疗后手术和单纯化疗3组, 结果显示, 在Ki-67增殖指数<52%的患者中, 3个治疗组的中位OS分别为83.8、16.6和28.1个月, 但在Ki-67增殖指数 $\geq$ 52%的患者中手术与不手术组的中位OS差异无统计学意义。在Ki-67增殖指数高的NEN患者中手术似乎并不能带来生存获益, 此外, 多因素分析显示, R0/1手术是Ki-67增殖指数<52%的NEN患者的预后影响因素<sup>[30]</sup>。对于NET G3局限期的患者首选手术治疗, 但对于Ki-67增殖指数高的NEN患者需要谨慎评估手术根治性。

在术后辅助治疗方面, NET G3患者应用术后辅助治疗对OS和RFS似乎并未获益<sup>[29]</sup>。一项回顾性研究<sup>[31]</sup>纳入759例高级别GEP-NEN术后患者, 其中213例接受辅助化疗, 结果显示, 化

疗组的中位OS为34.0个月, 明显低于观察组的50.2个月。但此回顾性研究的化疗组患者具有更多预后不良因素, 如T分期晚、淋巴结转移等, 这种选择偏倚可能对结果产生影响。国内一项胃NEC术后辅助化疗的多中心回顾性研究<sup>[32]</sup>同样也是阴性结果, 辅助化疗组和无化疗组的5年OS率差异无统计学意义。显而易见, 术后辅助治疗对NET G3是否获益还需更多研究。

局部进展或转移性高级别GEP-NEN是否能采取手术治疗一直是争论的热点。一项研究<sup>[33]</sup>将IV期GEP-NEN G3患者高度选择后行手术切除, 包含7例NET G3和8例NEC, 结果显示, 中位RFS为8个月, 中位OS为59个月, 提示某些转移性高级别NEN患者可从手术中获益。另一项研究<sup>[34]</sup>纳入67例胰腺NET G3和NEC患者, 在NET G3组中无转移接受手术和有转移接受手术患者的中位OS明显长于未接受手术患者, 而在胰腺NEC组中有转移接受手术和未接受手术患者的中位OS无显著差异(9.1个月 vs 9.6个月), 均显著低于无转移接受手术患者(16个月)。因此转移性NET G3的手术适应证可以放宽, 但对NEC患者是否应进行手术需要全面评估后慎重决定。

### 5.2 NET G3的药物治疗

2016年ENETS共识<sup>[8]</sup>对于高级别NEN的治疗没有将NET G3单独列出, 一线治疗采用以铂类药物为基础的化疗, 二线可以选择替莫唑胺为基础、奥沙利铂为基础或伊立替康为基础的化疗。但NET G3对铂类药物化疗不敏感, 有效率很低。在Nordic研究<sup>[6]</sup>中, Ki-67增殖指数<55%的患者对铂类药物化疗的有效率仅为15%, 明显低于Ki-67增殖指数 $\geq$ 55%的患者(42%), 但生存时间明显更长。其他研究<sup>[35]</sup>还表明, Ki-67增殖指数和Rb1突变可以预测对铂类药物化疗的反应。将Nordic研究的患者按分化分级进一步分组, 结果显示, NET G3对铂类药物化疗的有效率为24%, Ki-67增殖指数<55%的NEC和Ki-67增殖指数 $\geq$ 55%的NEC有效率分别为25%和44%<sup>[36]</sup>, 表明Ki-67增殖指数高的NEN对铂类药物化疗有效率高。

2018年之后开展了更多关于NET G3的药物治疗选择的研究。在此之前, 替莫唑胺联

合卡培他滨方案 (CAPTEM) 最早确立了在 NET G3 治疗中的地位, GEP-NET G3 患者接受 CAPTEM 治疗的中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 15~29 个月, 疾病缓解率 (objective response rate, ORR) 为 30%~50%, 胰腺 NET G3 的 ORR 高于胃肠 NET G3<sup>[25, 37]</sup>。同时 Ki-67 增殖指数对 CAPTEM 治疗效果有预测作用, Ki-67 增殖指数  $\leq 35\%$  的 NET G3 应用 CAPTEM 的疾病控制率 (disease control rate, DCR) (87%) 和中位 PFS (26.3 个月), 明显高于 Ki-67 增殖指数  $> 35\%$  的 NET G3 (30% 和 6.8 个月)<sup>[38-39]</sup>。除 CAPTEM 外, FOLFOX/FOLFIRI 等腺癌常用的化疗方案在 NET G3 中也有一定疗效, 中位 PFS 达 16.5 个月, 优于依托泊苷联合铂类药物化疗的 7.2 个月<sup>[40]</sup>。

PRRT 是 SSTR 阳性 NET 的重要治疗手段之一, 经常用于 NET G1/G2 的治疗。2016 年 ENETS 指南<sup>[8]</sup> 指出, 对 SSTR 阳性的高级别 NEN 可尝试 PRRT 或生长抑素类似物 (somatostatin analogs, SSA) 治疗, 但缺乏疗效相关的数据。此后多个 PRRT 治疗 GEP-NEN G3 的小样本回顾性研究显示, PRRT 在 NET G3 中有一定效果,<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗在 SSTR 高表达的 NET G3 中的 ORR 和中位 PFS 分别为 31%~60% 和 11~16 个月<sup>[16, 41]</sup>, 且 Ki-67 增殖指数低 ( $\leq 35\%$  或  $< 55\%$ ) 的患者的 DCR 和 PFS 显著优于 Ki-67 增殖指数高的患者<sup>[42-43]</sup>。Carlsen 等<sup>[44]</sup> 开展的多中心回顾性研究纳入了 114 例可评估的 PRRT 治疗后患者, 结果显示, Ki-67 增殖指数 21%~54% 的患者与 Ki-67 增殖指数  $\geq 55\%$  的患者相比中位 PFS 明显升高, 分别为 16 和 6 个月, 高分化与低分化 NEN 的中位 PFS 分别为 19 和 8 个月 ( $P < 0.001$ )。虽然还需要前瞻性研究提供 NET G3 和 NEC G3 治疗的数据, 但对于 SRI 摄取阳性的患者可评估 PRRT 可行性, 特别是 GEP-NET G3 患者及 Ki-67 增殖指数低的 NEC 患者。Ki-67 增殖指数  $\geq 55\%$  的 NEC 由于缺乏数据, 可在高度选择的病例中综合评估, 例如应用<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 和 SRI 的双重显像。

SSA 和靶向治疗 (依维莫司、舒尼替尼) 在 NET G1/G2 中的应用很普遍, 在 NET G3 中也开展了小样本回顾性研究。15 例 Ki-67 增殖指数  $< 55\%$

的胰腺 NET G3 患者接受二线依维莫司治疗, 中位 PFS 为 6 个月, 40% 的患者疾病稳定  $> 12$  个月, 中位 OS 为 28 个月<sup>[45]</sup>。小样本研究<sup>[46]</sup> 显示, 舒尼替尼在 GEP-NEN G3 患者中也有一定效果。舒尼替尼在 10 例胰腺 NET G3 患者中的 ORR 为 60%, 疗效与 NET G1/2 患者相比差异无统计学意义<sup>[47]</sup>。一项针对 Ki-67 增殖指数  $> 10\%$  的 NET 应用 SSA 治疗的研究<sup>[48]</sup> 包含 7% 的 NET G3 患者, 结果显示, NET G3 应用 SSA 的中位 PFS 为 4 个月, 中位 OS 为 58 个月, 多因素分析显示, 高级别和转移负荷大是影响患者预后的独立危险因素。

除此之外, 免疫治疗在 NEN 中也进行过一定探索。但小样本回顾性研究<sup>[49]</sup> 显示, 免疫单药治疗在 NET G3 和 NEC 中的效果不佳, 免疫单药治疗在分化好的 NET G1/G2 中的 ORR 为 25%, 在 NET G3 和 NEC 中的 ORR 均为 0%, 中位 PFS 分别为 2.9 和 2.1 个月。一项伊匹单抗联合纳武单抗的 II 期前瞻性临床试验<sup>[50]</sup> 设有高级别 NEN 队列, 19 例高级别 NEN 患者的中位 Ki-67 增殖指数为 80%, ORR 为 26%, 中位 PFS 为 2.0 个月, 中位 OS 为 8.7 个月。免疫治疗在 NET 治疗方面虽然还需要继续探索和优化。

2021 年 NCCN 指南<sup>[9]</sup> 不但单独构建了分化好的 NET G3 的治疗流程, 而且治疗方法也更加丰富, 手术是非转移性 NET G3 患者的第一治疗选择, 对于转移性或不能手术的 NET G3 患者建议系统治疗, Ki-67 增殖指数  $< 55\%$  的 NET G3 患者的治疗方案基本与 NET G1/G2 一致, 包括 SSA 在内, 而 Ki-67 增殖指数  $\geq 55\%$  的 NET G3 患者的治疗原则与 NEC 相似, 建议首选铂类药物化疗。

目前对 GEP-NEN 的认识逐渐清晰, 治疗方面也已获得更多循证医学证据。NET G3 异质性很强, 体现在生物学行为、疾病发展和治疗选择等多个方面, 使临床医师面临“同病异治”的挑战, 并且发病率低也增加了前瞻性研究的难度。目前指南多参考小样本回顾性数据, NET G3 的诊治还需要更多高质量的前瞻性研究数据加以佐证, 以延长患者的生存期并提高生活质量。

#### [参 考 文 献]

[1] 徐建明, 梁后杰, 秦叔逵, 等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专

- 家共识 (2016年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10): 927-946.
- XU J M, LIANG H J, QIN S K, et al. Expert consensus on gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors in China (2016 edition) [J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 21(10): 927-946.
- [2] LLOYD R V, OSAMURA R Y, KLÖPPEL G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC press, 2017.
- [3] OBERNDORFER S. Karzinoide tumoren des dunndarms [J]. *Frankf Z Pathol*, 1907, 1: 426-432.
- [4] CAPELLA C, HEITZ P U, HÖFLER H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut [J]. *Digestion*, 1994, 55(Suppl 3): 11-23.
- [5] RINDI G, ARNOLD R, BOSMAN F T, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system [M]. Lyon: IARC press, 2010: 13-14.
- [6] SORBYE H, WELIN S, LANGER S W, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 152-160.
- [7] 2013年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诊断共识 (2013版) [J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(10): 691-694.
- 2013 Consensus Expert Group on Pathological Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors in China. Chinese consensus on pathological diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors (2013 edition) [J]. *Chin J Pathol*, 2013, 42(10): 691-694.
- [8] GARCIA-CARBONERO R, SORBYE H, BAUDIN E, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 186-194.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors (version 2) [EB/OL]. 2021. [2021-06-18]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>.
- [10] ZATELLI M C, GUADAGNO E, MESSINA E, et al. Open issues on G3 neuroendocrine neoplasms: back to the future [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(6): R375-R384.
- [11] HEETFELD M, CHOUGNET C N, OLSEN I H, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(4): 657-664.
- [12] MILIONE M, MAISONNEUVE P, SPADA F, et al. The clinicopathologic heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(1): 85-93.
- [13] WALTER T, TOUGERON D, BAUDIN E, et al. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 79: 158-165.
- [14] HUANG D, TAN C, WENG W W, et al. Clinicopathological features and outcome of gastroenteropancreatic high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumors: a study of 60 cases [J]. *Chin J Pathol*, 2020, 49(1): 12-16.
- [15] SORBYE H, BAUDIN E, PERREN A. The problem of high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: well-differentiated neuroendocrine tumors, neuroendocrine carcinomas, and beyond [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(3): 683-698.
- [16] DEMIRCI E, KABASAKAL L, TOKLU T, et al. <sup>177</sup>Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update [J]. *Nucl Med Commun*, 2018, 39(8): 789-796.
- [17] TANG L H, BASTURK O, SUE J J, et al. A practical approach to the classification of WHO grade 3 (G3) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(9): 1192-1202.
- [18] NIELSEN K, BINDERUP T, LANGER S W, et al. P53, Somatostatin receptor 2a and chromogranin A immunostaining as prognostic markers in high grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 27.
- [19] BUSICO A, MAISONNEUVE P, PRINZI N, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine neoplasms: histology and molecular analysis, two sides of the same coin [J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(7/8): 616-629.
- [20] JIAO Y C, SHI C J, EDIL B H, et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Science*, 2011, 331(6021): 1199-1203.
- [21] SCARPA A, CHANG D K, NONES K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 65-71.
- [22] PUCCINI A, POORMAN K, SALEM M E, et al. Comprehensive genomic profiling of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(22): 5943-5951.
- [23] CAVALCANTI E, ARMENTANO R, VALENTINI A M, et al. Role of PD-L1 expression as a biomarker for GEP neuroendocrine neoplasm grading [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3004.
- [24] CAI L, MICHELAKOS T, DESHPANDE V, et al. Role of tumor-associated macrophages in the clinical course of pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs) [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(8): 2644-2655.
- [25] RAJ N, VALENTINO E, CAPANU M, et al. Treatment response and outcomes of grade 3 pancreatic neuroendocrine neoplasms based on morphology: well differentiated versus poorly differentiated [J]. *Pancreas*, 2017, 46(3): 296-301.
- [26] BURKETT B J, DUNDAR A, YOUNG J R, et al. How we do it: a multidisciplinary approach to <sup>177</sup>Lu DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy [J]. *Radiology*, 2021, 298(2): 261-274.
- [27] BINDERUP T, KNIGGE U, JOHNBECK C B, et al. 18F-FDG PET is superior to WHO grading as a prognostic tool in neuroendocrine neoplasms and useful in guiding PRRT: a

- prospective 10-year follow-up study [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(6): 808–815.
- [28] DASARI A, MEHTA K, BYERS L A, et al. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: a SEER database analysis of 162 983 cases [J]. *Cancer*, 2018, 124(4): 807–815.
- [29] MEROLA E, RINKE A, PARTELLI S, et al. Surgery with radical intent: is there an indication for G3 neuroendocrine neoplasms? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(5): 1348–1355.
- [30] ASANO D, KUDO A, AKAHOSHI K, et al. Curative surgery and Ki-67 value rather than tumor differentiation predict the survival of patients with high-grade neuroendocrine neoplasms [J]. *Ann Surg*, 2020. Online ahead of print.
- [31] SCHMITZ R, MAO R, MORIS D, et al. Impact of postoperative chemotherapy on the survival of patients with high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(1): 114–120.
- [32] LIN J P, ZHAO Y J, HE Q L, et al. Adjuvant chemotherapy for patients with gastric neuroendocrine carcinomas or mixed adenoneuroendocrine carcinomas [J]. *Br J Surg*, 2020, 107(9): 1163–1170.
- [33] MEROLA E, FALCONI M, RINKE A, et al. Radical intended surgery for highly selected stage IV neuroendocrine neoplasms G3 [J]. *Am J Surg*, 2020, 220(2): 284–289.
- [34] YOSHIDA T, HIJIOKA S, HOSODA W, et al. Surgery for pancreatic neuroendocrine tumor G3 and carcinoma G3 should be considered separately [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5): 1385–1393.
- [35] 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 [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4625–4632.
- [36] ELVEBAKKEN H, PERREN A, SCOAZEC J Y, et al. A consensus developed morphological re-evaluation of 196 high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its clinical correlations [J]. *Neuroendocrinology*, 2020. Online ahead of print.
- [37] BONGIOVANNI A, LIVERANI C, FOCA F, et al. Temozolomide alone or combined with capecitabine for the treatment of metastatic neuroendocrine neoplasia: a “real world” data analysis [J]. *Neuroendocrinology*, 2020. Online ahead of print.
- [38] APOSTOLIDIS L, DAL BUONO A, MEROLA E, et al. Multicenter analysis of treatment outcomes for systemic therapy in well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors (NET G3) [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8): 1936.
- [39] SAHU A, JEFFORD M, LAI-KWON J, et al. CAPTEM in metastatic well-differentiated intermediate to high grade neuroendocrine tumors: a single centre experience [J]. *J Oncol*, 2019, 2019: 9032753.
- [40] DE MESTIER L, LAMARCA A, HERNANDO J, et al. Treatment outcomes of advanced digestive well-differentiated grade 3 NETs [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2021: ERC-E21-0109. R1.
- [41] SORBYE H, KONG G, GROZINSKY-GLASBERG S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3) [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2020, 27(3): R67–R77.
- [42] THANG S P, LUNG M S, KONG G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN)—a single-institution retrospective analysis [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(2): 262–277.
- [43] NICOLINI S, SEVERI S, IANNIELLO A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(6): 923–930.
- [44] CARLSEN E A, FAZIO N, GRANBERG D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(2): 227–239.
- [45] PANZUTO F, RINZIVILLO M, SPADA F, et al. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3 [J]. *Pancreas*, 2017, 46(3): 302–305.
- [46] PELLAT A, DREYER C, COUFFIGNAL C, et al. Clinical and biomarker evaluations of sunitinib in patients with grade 3 digestive neuroendocrine neoplasms [J]. *Neuroendocrinology*, 2018, 107(1): 24–31.
- [47] MIZUNO Y, KUDO A, AKASHI T, et al. Sunitinib shrinks NET-G3 pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(6): 1155–1163.
- [48] MEROLA E, ALONSO GORDOA T, ZHANG P P, et al. Somatostatin analogs for pancreatic neuroendocrine tumors: any benefit when ki-67 is  $\geq 10\%$ ? [J]. *Oncologist*, 2021, 26(4): 294–301.
- [49] GILE J J, LIU A J, MCGARRAH P W, et al. Efficacy of checkpoint inhibitors in neuroendocrine neoplasms: Mayo Clinic experience [J]. *Pancreas*, 2021, 50(4): 500–505.
- [50] PATEL S P, MAYERSON E, 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 S1609: high-grade neuroendocrine neoplasm cohort [J]. *Cancer*, 2021. Online ahead of print.

(收稿日期: 2021-06-11 修回日期: 2021-06-30)