



· 专题论著 ·



王玮，中山大学肿瘤防治中心胃外科副主任医师。中国抗癌协会胰腺癌专业委员会神经内分泌肿瘤学组委员，中国医疗保健国际交流促进会神经内分泌肿瘤专业委员会委员，广东省抗癌协会胃癌专业委员会青委会委员兼秘书，广东省中西医结合协会胃肠外科分会委员。主持国家自然科学基金青年项目、广州市产学研协同创新重大专项、广东省自然科学基金面上项目、广东省卫健委面上项目及教育部博士点专项基金青年基金等多项课题。近5年以第一作者在SCI收录期刊上发表论文20余篇。

辅助化疗对胃神经内分泌癌患者预后的意义

张日虹¹，郭宇²，梁贻³，陈洛海²，陈洁³，王玮¹

1. 中山大学肿瘤防治中心胃外科，华南肿瘤学国家重点实验室，肿瘤医学协同创新中心，广东广州 510060；
2. 中山大学附属第一医院消化内科，广东广州 510080；
3. 复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤中心，头颈及神经内分泌肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 背景与目的：胃神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm, NEN）是胃恶性肿瘤中一种较为罕见的类别，根据2019年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）消化系统NEN的分类标准，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）。目前，关于胃NEC（gastric NEC, GNEC）辅助化疗预后的研究匮乏，本研究旨在探讨辅助化疗能否使GNEC患者获益，以期为临床决策提供参考依据。方法：回顾性分析中山大学肿瘤防治中心、中山大学附属第一医院和复旦大学附属肿瘤医院2008年7月—2019年6月收治的184例GNEC患者的临床病理学资料，随访截至2022年5月31日。利用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，根据单因素COX回归分析和多因素COX回归分析筛选出影响GNEC患者生存的独立预后因素，并进一步分析化疗、手术等因素对患者预后的影响。检验水准为 $\alpha=0.05$ ，所有统计学分析均使用SPSS 25.0软件。结果：单因素分析显示，手术（ $P<0.001$ ）、化疗（ $P<0.001$ ）、综合治疗模式（ $P<0.001$ ）、N分期（ $P=0.029$ ）、M分期（ $P<0.001$ ）及TNM综合分期（ $P<0.001$ ）是影响GNEC患者预后的变量。多因素COX回归分析显示，手术（ $P<0.001$ ）、化疗（ $P<0.001$ ）及M分期（ $P<0.001$ ）是影响GNEC患者生存的独立预后因素。在所有患者中，TNM I、II、III和IV期的3年累积生存率分别为51.9%、55.8%、40.7%和23.6%。在行根治性切除的患者中，辅助化疗可以改善GNEC患者的预后，辅助化疗和非辅助化疗的3年累积生存率分别为58.8%和33.3%（ $P=0.008$ ）。分层分析结果显示，辅助化疗能够改善TNM II（ $P=0.018$ ）和III期（ $P=0.023$ ）患者的预后。此外，NEC化疗方案[依托泊苷+顺铂（etoposide plus cisplatin, EP）、伊立替康+顺铂（irinotecan plus cisplatin, IP）]与胃腺癌方案[奥沙利铂+卡培他滨（oxaliplatin plus capecitabine, XELOX）、奥沙利铂+替吉奥（oxaliplatin plus tegafur, SOX）、奥沙利铂+5-氟尿嘧啶（oxaliplatin plus 5-fluorouracil, FOLFOX）]在改善预后方面差异无统计学意义（ $P=0.668$ ）。结论：辅助化疗可改善GNEC患者预后，为临床决策提供参考。

[关键词] 胃神经内分泌癌；辅助化疗；预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.09.008

基金项目：国家自然科学基金青年项目（81802451）；国家自然科学基金“罕见肿瘤研究专项”项目（82141104）；广东省自然科学基金面上项目（2018A030313827，2021A1515011327）。

第一作者：张日虹（ORCID: 0000-0002-5667-1597），硕士。

通信作者：王玮（ORCID: 0000-0002-3018-1629），博士，副主任医师，E-mail: wangwei@sysucc.org.cn；陈洁（ORCID: 0000-0001-8113-3515），博士，主任医师，复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤中心，头颈及神经内分泌肿瘤内科主任，E-mail: chen0jie@hotmail.com。

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)09-0807-11

Prognostic significance of adjuvant chemotherapy in patients with gastric neuroendocrine carcinoma ZHANG Rihong¹, GUO Yu², LIANG Yun³, CHEN Luohai², CHEN Jie³, WANG Wei¹ (1. Department of Gastric Surgery, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China; 2. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; 3. Center for Neuroendocrine Tumors, Department of Head, Neck and Neuroendocrine Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Wei, E-mail: wangwei@sysucc.org.cn; CHEN Jie, E-mail: chen0jie@hotmail.com.

[Abstract] Background and purpose: Gastric neuroendocrine neoplasm (NEN) is a rare type of gastric malignant tumors. According to the 2019 World Health Organization (WHO) classification criteria for gastrointestinal NEN, gastric NEN can be divided into well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) and poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC). At present, there is a lack of research on the prognosis of adjuvant chemotherapy for gastric NEC (GNEC). The aim of the research was to investigate whether adjuvant chemotherapy can benefit patients with GNEC and provide a basis for clinical decision-making. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the clinical data of about 184 patients with GNEC from July 2008 to June 2019 in Sun Yat-sen University Cancer Center, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University and Fudan University Shanghai Cancer Center. The follow-up deadline was May 31, 2022. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve, and prognostic relevant factors affecting the survival of patients with GNEC and the independent prognostic factors were screened out according to univariate and multivariate COX regression analyses. Finally, the effects of chemotherapy and surgery on the prognosis of patients were further analyzed. The test level was $\alpha=0.05$, and SPSS 25.0 was used for all statistical analyses. **Results:** By univariate COX regression analysis, it was found that surgery, chemotherapy, treatment method, N stage, M stage and TNM stage were the variables affecting the prognosis of patients with GNEC ($P<0.05$). Multivariable COX regression analysis results showed that surgery, chemotherapy and M stage were independent prognostic factors for survival in patients with GNEC ($P<0.001$). The 3-year cumulative survival rates of TNM stage I, II, III and IV were 51.9%, 55.8%, 40.7% and 23.6%, respectively. In the radical resection group, adjuvant chemotherapy could improve the prognosis of patients with GNEC ($P=0.008$). The 3-year cumulative survival rates of adjuvant chemotherapy group and non-adjuvant chemotherapy group were 58.8% and 33.3%, respectively. Stratified analysis showed that adjuvant chemotherapy could benefit the prognosis of patients with TNM stage II ($P=0.018$) and TNM stage III ($P=0.023$). In addition, there was no significant difference in prognosis between the first-line chemotherapy regimen [etoposide plus cisplatin (EP), irinotecan plus cisplatin (IP)] and the gastric adenocarcinoma regimen [oxaliplatin plus capecitabine (XELOX), oxaliplatin plus tegafur (SOX), oxaliplatin plus 5-fluorouracil (FOLFOX)] ($P=0.668$). **Conclusion:** Adjuvant chemotherapy can significantly improve the prognosis of patients with GNEC, providing a reference for clinical decision-making.

[Key words] Gastric neuroendocrine carcinoma; Adjuvant chemotherapy; Prognosis

胃神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是胃恶性肿瘤中一种较为罕见的类别, 根据2019年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 消化系统NEN的分类标准, 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)。其中, NEC包括大细胞NEC和小细胞NEC; 此外, 还存在一种特殊的混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤 (mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, MiNEN) [1]。相比于

胃腺癌, 胃NEC (gastric NEC, GNEC) 具有恶性程度更高、复发和远处转移概率更高、预后更差的特性 [2]。

目前GNEC的外科治疗原则类似于胃腺癌 (根治性切除+D2淋巴结清扫), 大多数临床医师考虑到GNEC患者根治术后复发的概率较大, 推荐术后化疗, 一线化疗方案参考小细胞肺癌, 为依托泊苷+顺铂 (etoposide plus cisplatin, EP) 或伊立替康+顺铂 (irinotecan plus cisplatin, IP) [3], 但缺少关于GNEC预后的研究。个别小样本研究 [4-5] 提示化疗能够改善GNEC患者的

预后,而另外个别研究^[6-7]却提示化疗并不能改善该部分患者的预后。因此,GNEC患者治疗模式仍然存在较多争议。本研究旨在探讨辅助化疗能否使GNEC患者获益,以期为临床决策提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究采用病例对照研究方法,选取中山大学肿瘤防治中心、中山大学附属第一医院和复旦大学附属肿瘤医院2008年7月—2019年6月GNEC患者的临床病理学数据,共计184例,随访截至2022年5月31日。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①经病理学检查确诊为GNEC;②有完整的临床病理学信息,包括手术情况、T分期、N分期、M分期及化疗信息等;③随访信息完整。排除标准:①胃NET;②其他类型胃恶性肿瘤。

1.3 观察指标和治疗情况

观察指标包括年龄、性别、肿瘤部位、Ki-67增殖指数、T分期、N分期、M分期、是否手术、是否化疗及化疗方案等。化疗方案分为3类:①EP、IP;②奥沙利铂+卡培他滨(oxaliplatin plus capecitabine, XELOX)、奥沙利铂+替吉奥(oxaliplatin plus tegafur, SOX)、奥沙利铂+5-氟尿嘧啶(oxaliplatin plus 5-fluorouracil, FOLFOX);③伊立替康+5-氟尿嘧啶(irinotecan plus 5-fluorouracil, FOLFIRI)、替莫唑胺+卡培他滨(temozolomide plus capecitabine, CAPTEM)、紫杉醇等。综合治疗模式分为手术+化疗组、单纯手术组、单纯化疗组和无治疗组。

1.4 统计学处理

将年龄、性别、肿瘤部位、T分期、N分期、M分期、是否手术、是否化疗及化疗方案等多个可能影响GNEC患者预后的临床病理学参数纳入研究。生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制,单因素分析采用单因素COX回归分析法,将单因

素分析中差异有统计学意义($P<0.05$)的变量纳入多因素分析。多因素分析采用COX比例风险回归和风险比(hazard ratio, HR),并计算95% CI,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。总生存期(overall survival, OS)指从疾病诊断至死亡或随访截止时间。所有统计分析均使用SPSS 25.0软件。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 184例GNEC患者的临床病理学资料

全组患者中,男性148例(80.4%),女性36例(19.6%)。54例(29.3%)患者 <60 岁,130例(70.7%)患者 ≥ 60 岁。在肿瘤部位上,胃上部占比较大,为85例(46.2%),胃中部和胃下部分别为66例(35.9%)和33例(17.9%)。NEC为141例(76.6%),MiNEN为43例(23.4%)。43例(23.4%)患者的Ki-67增殖指数为20%~55%,127例(69.0%)患者的Ki-67增殖指数 $>55%$ 。肿瘤TNM分期:I期11例,II期60例,III期43例,IV期70例。手术组和非手术组患者分别为137例(74.5%)和47例(25.5%)。化疗组和非化疗组患者分别为143例(77.7%)和41例(22.3%)。详见表1。

2.2 与GNEC患者预后相关的单因素分析及多因素COX回归分析结果

单因素分析显示,手术($P<0.001$)、化疗($P<0.001$)、综合治疗模式($P<0.001$)、N分期($P=0.029$)、M分期($P<0.001$)及TNM综合分期($P<0.001$)是影响GNEC患者预后的变量,而Ki-67增殖指数、肿瘤病理学类型及化疗方案等与GNEC患者的预后无关($P>0.05$)。多因素COX回归分析结果显示,手术($P<0.001$)、化疗($P<0.001$)及M分期($P<0.001$)是GNEC患者生存的独立预后因素(表2,图1)。

2.3 手术、化疗对GNEC患者预后的影响

目前GNEC的外科治疗原则类似于胃腺癌(根治性切除+D2淋巴结清扫),本组数据多因素分析结果显示,手术($P<0.001$)为GNEC

表1 184例胃神经内分泌癌患者的临床病理学资料

Tab. 1 Clinicopathological data of 184 patients with gastric neuroendocrine carcinoma

Clinicopathological data	n (%)	Clinicopathological data	n (%)
Age/year		N ₂	16 (8.7)
<60	54 (29.3)	N ₃	22 (12.0)
≥60	130 (70.7)	NA	9 (4.9)
Gender		M stage	
Male	148 (80.4)	M ₀	114 (62.0)
Female	36 (19.6)	M ₁	70 (38.0)
Tumor site		TNM stage	
Upper stomach	85 (46.2)	I	11 (6.0)
Middle stomach	66 (35.9)	II	60 (32.6)
Lower stomach	33 (17.9)	III	43 (23.4)
Tumor size/cm		IV	70 (38.0)
<6	76 (41.3)	Surgery	
≥6	30 (16.3)	No	47 (25.5)
NA	78 (42.4)	Yes	137 (74.5)
Tumor pathological type		Surgery mode	
NEC	141 (76.6)	Radical	129 (70.1)
MiNEN	43 (23.4)	Palliative	8 (4.3)
Histopathology		Without surgery	47 (25.5)
Large cell	35 (19.0)	Chemotherapy	
Small cell	33 (17.9)	No	41 (22.3)
Mixed	43 (23.4)	Yes	143 (77.7)
Unknown	73 (39.7)	Chemotherapy regimen	
Ki-67 proliferation index		EP, IP	91 (49.5)
20%-55%	43 (23.4)	XELOX, SOX, FOLFOX	31 (16.8)
>55%	127 (69.0)	FOLFIRI, CAPTEM, taxol	5 (2.7)
NA	14 (7.6)	No chemotherapy or protocol unknown	57 (31.0)
T stage		Severe adverse reactions to chemotherapy occurred	
T ₁	6 (3.3)	No	49 (34.3)
T ₂	22 (12.0)	Yes	94 (65.7)
T ₃	98 (53.3)	Comprehensive treatment model	
T ₄	48 (26.1)	Surgery+chemotherapy	109 (59.2)
NA	10 (5.4)	Surgery alone	28 (15.2)
N stage		Chemotherapy alone	34 (18.5)
N ₀	42 (22.8)	Without treatment	13 (7.1)
N ₁	95 (51.6)		

NA: Not available.

表2 单因素和多因素分析结果

Tab. 2 Results of univariate and multivariate analysis

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Age/year		0.154		
<60	1.000			
≥60	1.365 (0.890-2.094)			
Gender		0.784		
Male	1.000			
Female	1.067 (0.672-1.694)			
Tumor site		0.774		
Upper stomach	1.000			
Middle stomach	0.861 (0.560-1.324)	0.496		
Lower stomach	1.000 (0.607-1.648)	0.998		
Tumor size/cm		0.311		
<6	1.000			
≥6	1.337 (0.762-2.347)			
NA				
Tumor pathological type		0.259		
NEC	1.000			
MiNEN	1.267 (0.840-1.910)			
Histopathology		0.891		
Large cell	1.000			
Small cell	0.876 (0.489-1.571)	0.658		
Mixed	0.894 (0.518-1.543)	0.687		
Ki-67 proliferation index		0.141		
20%-55%	1.000			
>55%	1.379 (0.899-2.115)			
T stage		0.255		
T ₁	1.000			
T ₂	1.153 (0.312-4.268)	0.831		
T ₃	2.055 (0.644-6.559)	0.224		
T ₄	2.064 (0.629-6.773)	0.232		
N stage		0.029	1.145 (0.898-1.461)	0.276
N ₀	1.000			
N ₁	1.062 (0.657-1.717)	0.805		
N ₂	0.783 (0.350-1.752)	0.552		
N ₃	2.457 (1.230-4.911)	0.011		

续表 单因素和多因素分析结果

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
M stage		<0.001	2.754 (1.703-4.454)	<0.001
M ₀	1.000			
M ₁	2.818 (1.938-4.098)			
TNM stage		<0.001		
I	1.000			
II	1.717 (0.604-4.879)	0.310		
III	2.170 (0.754-6.241)	0.151		
IV	5.047 (1.821-13.989)	0.002		
Surgery		<0.001	0.378 (0.229-0.626)	<0.001
No	1.000			
Yes	0.224 (0.149-0.339)			
Surgery mode		0.153		
Radical surgery	1.000			
Palliative surgery	1.844 (0.797-4.267)			
Chemotherapy		<0.001	0.347 (0.215-0.559)	<0.001
No	1.000			
Yes	0.481 (0.319-0.726)			
Chemotherapy regimen		0.836		
EP, IP	1.000			
XELOX, SOX, FOLFOX	0.889 (0.520-1.520)	0.668		
FOLFIRI, CAPTEM, taxol	0.719 (0.174-2.967)	0.648		
Severe adverse reactions to chemotherapy occurred		0.736		
No	1.000			
Yes	0.923 (0.580-1.470)			
Comprehensive treatment model		<0.001		
Surgery+chemotherapy	1.000			
Surgery alone	2.120 (1.273-3.529)	0.004		
Chemotherapy alone	4.476 (2.783-7.197)	<0.001		
Without treatment	14.693 (7.083-30.479)	<0.001		

NA: Not available.

患者的独立预后因素, 根治性手术组、姑息性手术组和无手术组患者的3年累积生存率分别为52.7%、18.8%和8.3%。

此外, 单因素分析结果显示, 化疗对GNEC患者预后有显著影响 ($P < 0.001$), 同时也是

独立预后因素 ($P < 0.001$)。在根治性手术组患者中, 辅助化疗可以使GNEC患者预后获益, 辅助化疗和非辅助化疗的3年累积生存率分别为58.8%和33.3% ($P = 0.008$), 中位生存时间分别为47和17个月, 辅助治疗的死亡风险降低

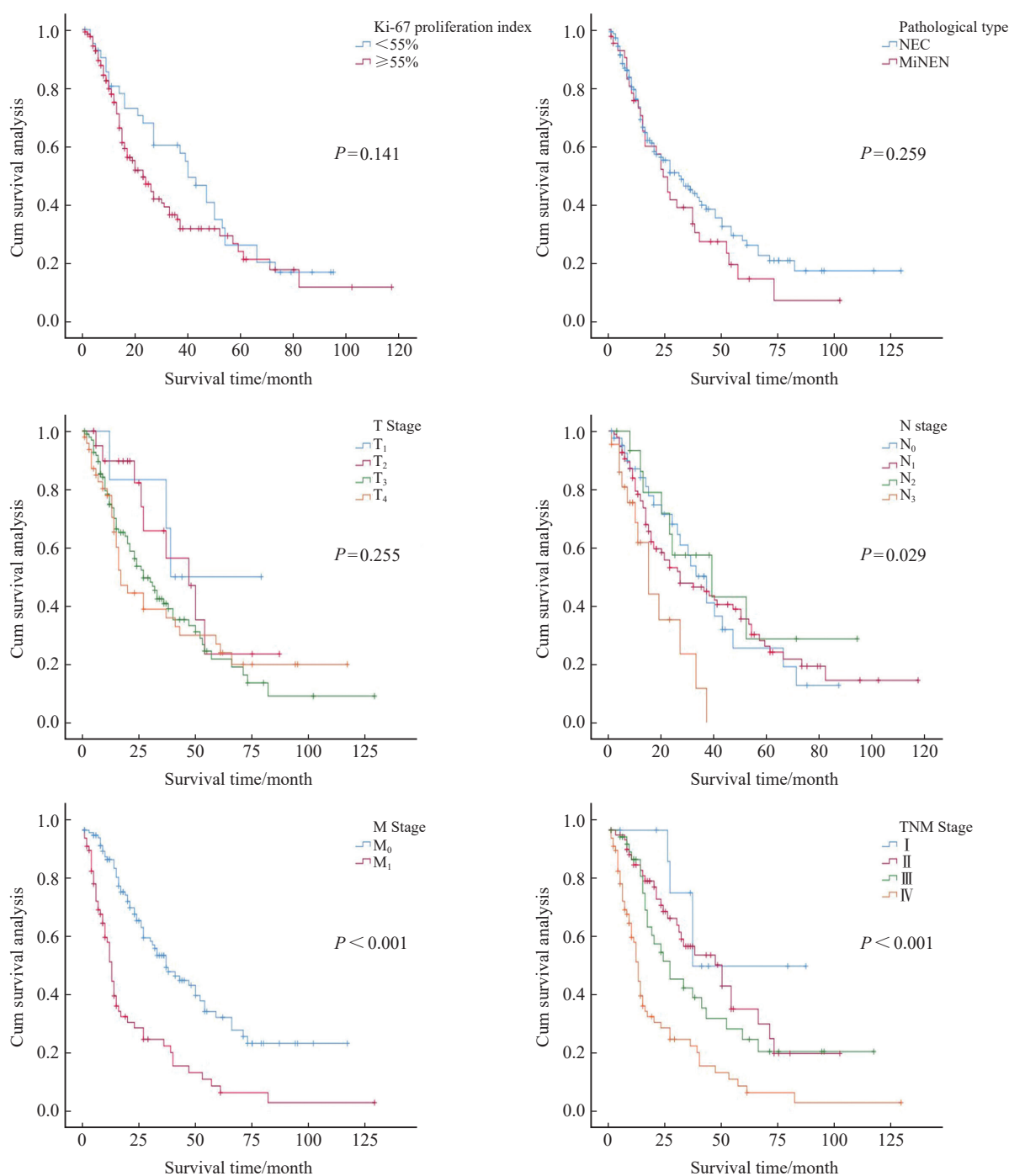


图1 部分预后变量的生存曲线

Fig. 1 Survival curves for several prognostic variables

(HR=0.467, 95% CI: 0.275~0.790)。此外，本研究还在不同的TNM分期亚组中分析了化疗对患者预后的影响。结果显示，在根治性手术组中，辅助化疗能够使TNM II ($P=0.018$)和III期 ($P=0.023$)患者预后获益，而在TNM I期中差异无统计学意义 ($P=0.535$)，同时，化疗也能

使晚期患者预后获益 ($P < 0.001$, 表3, 图2)。

本研究结果显示，化疗方案并未对患者预后产生显著影响 ($P=0.836$)，即推荐用于神经内分泌癌的一线化疗方案 (EP、IP) 与推荐用于胃癌的方案 (XELOX、SOX、FOLFOX) 及推荐用于神经内分泌癌的二线化疗方案

表3 手术和化疗对GENC患者预后的影响

Tab. 3 Effects of surgery and chemotherapy on the prognosis of patients with GENC

Variable	Total	3-year cum survival rate/%	Median survival time/month	HR (95% CI)	P value
Surgery mode					
Radical surgery	129	52.7	40	1	
Palliative surgery	8	18.8	13	1.831 (0.792-4.235)	0.157
Without surgery	47	8.3	11	4.624 (3.047-7.016)	<0.001
Adjuvant chemotherapy					
No	27	33.3	17	1	
Yes	102	58.5	47	0.467 (0.275-0.790)	0.008
Different TNM stages (adjuvant chemotherapy)					
I stage (adjuvant chemotherapy)					
No	5	NA	NA	1	
Yes	5	NA	NA	0.500 (0.045-5.514)	0.535
II stage (adjuvant chemotherapy)					
No	8	NA	11	1	
Yes	50	60.9	50	0.371 (0.156-0.882)	0.018
III stage (adjuvant chemotherapy)					
No	13	16.7	15	1	
Yes	24	50.1	37	0.390 (0.167-0.911)	0.023
IV stage (chemotherapy)					
No	11	0	3	1	
Yes	59	27.7	14	0.160 (0.073-0.351)	<0.001
Chemotherapy regimen					
EP, IP	91	42.6	27	1	0.836
XELOX, SOX, FOLFOX	31	42.7	27	0.889 (0.520-1.520)	0.668
FOLFIRI, CAPTEM, taxol	5	NA	NA	0.719 (0.174-2.967)	0.648
Comprehensive treatment model					
Surgery+chemotherapy	109	59.0	43	1	<0.001
Surgery alone	28	32.1	16	2.120 (1.273-3.529)	0.004
Chemotherapy alone	34	10.9	13	4.476 (2.783-7.197)	<0.001
Without surgery	13	0	4	14.693 (7.083-30.479)	<0.001

NA: Not available.

(FOLFIRI、CAPTEM、紫杉醇)在改善患者预后方面无显著差异。分析综合治疗模式对患者预后影响的结果显示,手术+化疗组患者的预后优于其他治疗组(单纯手术组、单纯化疗组、无治

疗组),手术+化疗组、单纯手术组、单纯化疗组及无治疗组的中位生存时间分别为43、16、13及4个月,差异有统计学意义($P<0.001$,表3,图3)。

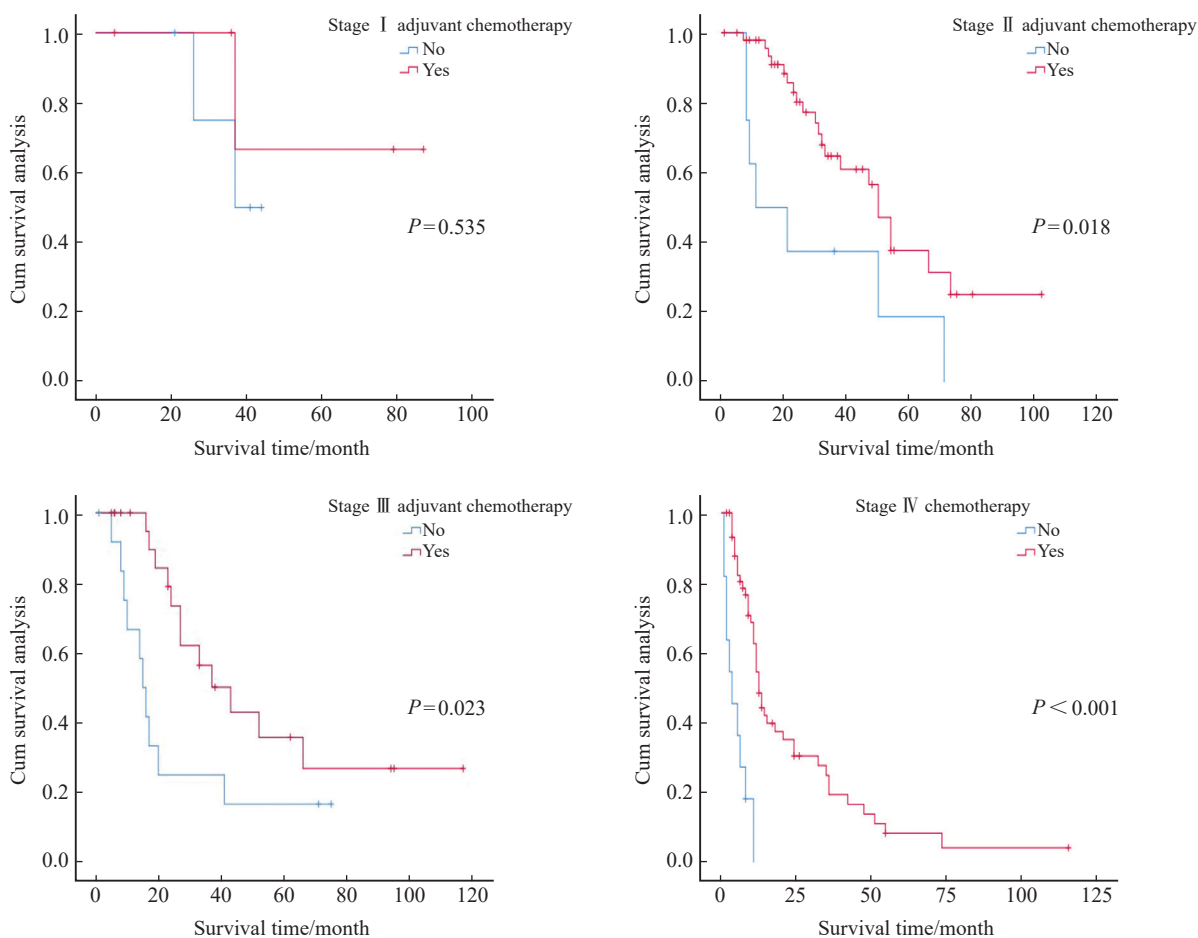


图2 化疗对不同TNM分期亚组的GNEC患者预后的影响

Fig. 2 Effect of chemotherapy on the prognosis of patients with GNEC in different TNM staging subgroups

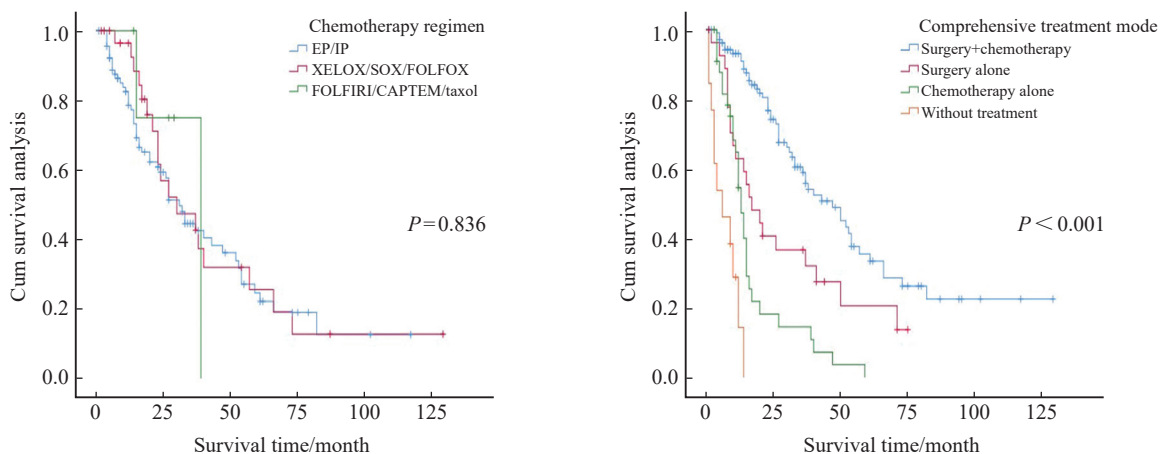


图3 化疗方案及综合治疗模式对GNEC患者预后的影响

Fig. 3 Effects of chemotherapy regimen and comprehensive treatment mode on the prognosis of patients with GNEC

3 讨 论

相比胃腺癌, GNEC预后更差, 也更容易发生远处转移^[2]。本研究结果显示, 手术($P<0.001$)、化疗($P<0.001$)、综合治疗模式($P<0.001$)、N分期($P=0.029$)、M分期($P<0.001$)及TNM综合分期($P<0.001$)都是影响GNEC患者预后的变量。相比于非手术组, 手术组的死亡风险降低(HR=0.224, 95% CI: 0.149~0.339); 相比于非化疗组, 化疗组的死亡风险也降低(HR=0.481, 95% CI: 0.319~0.726)。在综合治疗模式方面, 手术+化疗组的预后优于其他治疗组(单纯手术、单纯化疗及无治疗)($P<0.001$), 手术+化疗组患者3年累积生存率和中位生存时间分别为59.0%和43个月, 而无治疗组患者3年累积生存率和中位生存时间分别为0.0%和4个月, 提示手术联合化疗仍然是GNEC患者的首选治疗模式。此外, Ki-67增殖指数、肿瘤病理学类型及化疗方案等在本研究中与GNEC患者的预后无关($P>0.05$)。目前, GNEC与胃MiNEN两者的预后是否有差别尚存在争议, Kim等^[8]比较各类别胃NEN的预后发现, 胃MiNEN的预后比GNEC好($P<0.05$), 也有研究^[9-10]提示GNEC与胃MiNEN的预后无显著差异。在本研究中, GNEC与胃MiNEN的预后无明显差异($P=0.259$)。

根据《胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州)》及《中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022年版)》^[11-12], 对于分化差的GNEC, 鉴于其较高的肿瘤恶性程度, 应严格参照相应部位的胰腺癌行根治性手术和彻底的区域淋巴结清扫; 对于伴有远处转移的胃肠NEN, 目前尚无大型、前瞻性、随机对照研究比较转移性胃肠NEN系统治疗与姑息手术的生存获益; 在化疗方面, 推荐一线化疗方案为EP、EC和IP, 二线化疗没有标准方案, 推荐FOLFOX、FOLFIRI和CAPTEM等。这些方案的选择是基于治疗小细胞肺癌的化疗方案, 但是化疗能否改善GNEC患者的预后以及不同化

疗方案的增益是否不同, 仍然存在争议。本研究发现, 在根治性手术组患者中, 辅助化疗的3年累积生存率和中位生存时间分别为58.8%和47个月, 而非辅助化疗的3年累积生存率和中位生存时间分别为33.3%和17个月, 组间比较差异有统计学意义($P=0.008$), 提示辅助化疗能使GNEC患者获益。同时, 在针对根治术组中的不同TNM分期进行亚组分析时发现, 辅助化疗在TNM II($P=0.018$)和III期($P=0.023$)中差异均有统计学意义, 而在TNM I期中差异无统计学意义($P=0.535$), 为GNEC术后辅助化疗提供了一定的参考依据。在化疗方案的选择方面, 本次研究中的一线化疗方案(EP、IP)与胃腺癌方案(XELOX、SOX、FOLFOX)、二线药物(FOLFIRI、CAPTEM、紫杉醇)在改善患者预后方面差异无统计学意义($P=0.836$)。

综上所述, 手术、化疗及远处转移是影响GNEC的独立预后因素。辅助化疗能改善II和III期GNEC患者的预后, 一线化疗方案(EP、IP)与胃腺癌方案(XELOX、SOX、FOLFOX)在改善预后方面差异无统计学意义。此外, 手术联合化疗仍是GNEC患者治疗的首选治疗模式。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188.
- [2] LIN J X, ZHAO Y J, ZHOU Y B, et al. Comparison of survival and patterns of recurrence in gastric neuroendocrine carcinoma, mixed adenoneuroendocrine carcinoma, and adenocarcinoma [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(7): e2114180.
- [3] 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.
- [4] LIU D J, FU X L, LIU W, et al. Clinicopathological, treatment, and prognosis study of 43 gastric neuroendocrine carcinomas [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(3): 516-524.
- [5] HAN D, LI Y L, ZHOU Z W, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of 232 patients with poorly differentiated gastric neuroendocrine neoplasms [J]. *World J*

- Gastroenterol, 2021, 27(21): 2895–2909.
- [6] 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.
- [7] XIE J W, LU J, WANG J B, et al. Prognostic factors for survival after curative resection of gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma: a series of 80 patients [J] . BMC Cancer, 2018, 18(1): 1021.
- [8] KIM B S, PARK Y S, YOON J H, et al. Comparison of the prognostic values of the 2010 WHO classification, AJCC 7th edition, and ENETS classification of gastric neuroendocrine tumors [J] . Medicine, 2016, 95(30): e3977.
- [9] 张 剑, 臧凤琳, 张家丽, 等. 分化差的胃神经内分泌肿瘤预后分析 [J] . 肿瘤防治研究, 2019, 46(5): 447–451.
ZHANG J, ZANG F L, ZHANG J L, et al. Prognosis of poorly-differentiated gastric neuroendocrine neoplasm [J] . Cancer Res Prev Treat, 2019, 46(5): 447–451.
- [10] PARK J Y, RYU M H, PARK Y S, et al. Prognostic significance of neuroendocrine components in gastric carcinomas [J] . Eur J Cancer, 2014, 50(16): 2802–2809.
- [11] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 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.
Gastrointestinal Hormone and Neuroendocrine Neoplasm Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm (2020, Guangzhou) [J] . Chin J Dig, 2021, 41(2): 76–87.
- [12] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南 (2022年版) [J] . 中国癌症杂志, 2022, 32(6): 545–580.
Society of Neuroendocrine Neoplasm of China Anti-Cancer Association. China Anti-Cancer Association guideline for diagnosis and treatment of neuroendocrine neoplasm (2022 edition) [J] . China Oncol, 2022, 32(6): 545–580.
- (收稿日期: 2022-08-02 修回日期: 2022-09-07)

2022年《中国癌症杂志》专刊计划

《中国癌症杂志》计划2022年推出如下专刊, 欢迎广大医务工作者关注及踊跃投稿。

刊期	专刊内容	执行主编	执行主编单位
第5期	儿童甲状腺肿瘤	林岩松	北京协和医院
第6期	肺癌免疫治疗	周彩存	上海市肺科医院
第7期	胃肠肿瘤	朱正纲	上海交通大学医学院附属瑞金医院
第8期	乳腺肿瘤精准治疗	邵志敏	复旦大学附属肿瘤医院
第9期	神经内分泌肿瘤	陈洁	复旦大学附属肿瘤医院
第10期	肿瘤心脏病学	程蕾蕾	复旦大学附属中山医院
第11期	妇科肿瘤	徐丛剑	复旦大学附属妇产科医院
第12期	恶性黑色素瘤	陈勇	复旦大学附属肿瘤医院

《中国癌症杂志》全部采用网站投稿, 网址: www.china-oncology.com (投稿时请选择相应的专刊投稿栏目或在附言中备注)

投稿指南详见: <http://www.china-oncology.com/CN/column/column359.shtml>

地址: 上海市徐汇区东安路270号10号楼415《中国癌症杂志》编辑部

邮编: 200032; 电话: 021-64188274

E-mail: zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部