

引用本文:张冬冬,翟春宝.结直肠神经内分泌肿瘤的临床治疗进展[J].安徽医药,2021,25(7):1273-1276.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.001.



◇ 综述 ◇

结直肠神经内分泌肿瘤的临床治疗进展

张冬冬¹, 翟春宝²

作者单位:¹山西医科大学 研究生院, 山西 太原 030001;

²山西医科大学附属人民医院结直肠肛门外科, 山西 太原 030001

通信作者:翟春宝,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为结直肠肛门疾病,Email:Zcb4940700@163.com

摘要: 神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类异质性较强的肿瘤,多生长在消化道,尤其是胰腺、直肠等部位。随着内镜等相关检测手段的发展,结直肠神经内分泌肿瘤检出率逐年上升。目前该病的致病机制尚不明确,有研究显示NENs的基因分子变异可能是病因之一。虽然手术治疗仍是局限性结直肠神经内分泌肿瘤的首选治疗方式,但抗肿瘤药物对于晚期以及复发的结直肠NENs病人至关重要。本研究着重介绍结直肠NENs手术及辅助治疗等方面最新研究结果,希望给予医务工作者对该病的诊疗新思路。

关键词: 结直肠肿瘤; 神经内分泌肿瘤; 内窥镜检查; 分子靶向治疗; 奥曲肽; 程序性死亡受体-1(PD-1)

Progress in clinical treatment of colorectal neuroendocrine neoplasms

ZHANG Dongdong¹, ZHAI Chunbao²

Author Affiliations:¹Graduate School, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030001, China;²Department of Colorectal and Anal Surgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Abstract: Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a heterogeneous type of tumor that grows in the digestive tract, especially in the pancreas and rectal. With the development of endoscopy and other detection methods, the detection rate of colorectal neuroendocrine tumor has increased year by year. However, the pathogenesis of the disease is not clear, some studies have shown that the molecular variation of NENs gene may be one of the causes. Although surgery is still the first choice for localized colorectal NENs, antitumor drugs are important for patients with advanced and recurrent colorectal NENs. This paper focuses on the latest research results of colorectal NENs surgery and adjuvant therapy, hoping to give medical workers new ideas on the diagnosis and treatment of this disease.

Key words: Colorectal neoplasms; Neuroendocrine neoplasms; Endoscopy; Molecular targeted therapy; Octreotide; Programmed cell death-1 (PD-1)

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NENs)是一种可发生在身体各器官的异质性强的肿瘤,它起源于神经内分泌细胞,能够产生激素,部分病人可伴有类癌综合征^[1]。NENs通常可分为临床症状性的(功能性的),及无症状的(非功能性的)。结直肠神经内分泌肿瘤(colorectal neuroendocrine neoplasms, CRNENs)多属于非功能性的。有资料显示,2001年至2010年我国的胃肠胰NENs患病人数持续上升,其中直肠和胰腺NENs的增幅最大,十年间分别增长约2.5倍及5倍左右,在纳入的2 010例病人中,胰腺部位最常见(31.5%),其次是直肠NENs(29.6%)^[2]。由世界卫生组织出版的第5版NENs分类分级系统将NENs分为神经内分泌瘤(NET)、癌(NEC)及混合性神经内分泌/非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine - non neuroendocrine neoplasm, MiNEN),根据Ki-67阳性指数及核分裂相

可进一步将NET分为G1、G2、G3级^[3]。

结肠神经内分泌肿瘤(Colon neuroendocrine neoplasms, 结肠NENs)因为罕见,常与直肠神经内分泌肿瘤(rectal neuroendocrine neoplasms, RNENs)作为一个整体研究,但这两个临近部位的NENs无论在病理特征还是预后等方面差异均较大。结肠NENs早期症状不明显,因腹部不适就诊时常已处于Ⅲ—Ⅳ期,且多为NEC或混合性腺癌,预后差,左右半结肠NENs预后也不同,左侧劣于右侧^[4]。而大部分RNENs可通过直肠指检触及息肉样改变或通过内镜检查较早发现,大多为NET,且常见的是G1级,少数数会发生转移,晚期表现与直肠恶性肿瘤相同的生物学特性,如大便习惯改变、便血及肛周不适等^[5],但总体预后较结肠NENs好^[6]。

1 CRNENs外科治疗

在进行相关治疗前,对结直肠NENs的术前评

估是必不可少的。超声内镜(Endoscopic ultrasound, EUS)、生长抑素受体显像(somatostatin-receptor scintigraphy, SSRS)等可明确肿块大小,周围血供,并预测手术的可行性,对疾病的分期及预后的评定有一定意义^[7]。但SSRS在受检组织密度低或体积小的器官中,病变的检测是很困难的。68Ga-DOTATATE PET/CT在发现微小病变、结构复杂病变以及判断原发病灶、评估疗效等方面优势更明显^[8]。而对于RNENs,虽然大多数呈低度恶性,纵然肿瘤直径不足1 cm,也建议完善腹CT和盆腔MRI检查,除外转移灶。

1.1 内镜治疗 有关共识中指出CRNENs应按照腺癌的指导方针进行治疗^[5]。对于未转移且肿瘤直径<10 mm的CRNENs内镜下切除效果良好,包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)等^[9]。陈振道等^[10]人对肿瘤最大径未达2 cm的无转移、无周围淋巴血管浸润及未深入肌层的结肠NENs病人采用ESD实现了全部精确的切除,所有观察病人肿瘤组织皆被完整切除,未见复发及转移。

直肠NENs在直径<10 mm,没有侵入到固有肌层,暂无转移的淋巴结,内镜下切除是最常用的方式,透明帽辅助内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection using a cap, EMR-C)是在EMR基础上使用透明帽辅助切除肿瘤组织,较EMR切除率高,较ESD能更完整的切除肿瘤,但缺点是穿孔和出血,张莉等^[11]对比EMR-C及ESD在RNENs手术中治疗效果发现,EMR-C手术时间短,且术后并发症较少,推荐这种改良版EMR术式。我国一项研究发现直径在1~2 cm的局限在黏膜下层的RNENs和可疑T2期的1型胃神经内分泌肿瘤,与外科手术治疗相比优先考虑ESD,因为它可以较好保留胃肠道功能^[9]。

1.2 手术治疗 病变部位可切除且无梗阻的结肠NENs,常使用类似结肠腺癌的根治性外科手术治疗。因病人的预后情况与淋巴结转移有关,恶性程度高者还需清扫周围淋巴结,甚至扩大清扫区域^[12];但对于转移及晚期结肠NENs病人,因为常出现梗阻并发症,应先处理原发病灶,后续通过手术及放化疗治疗转移灶^[5],减瘤术可改善病人生存质量。

当RNENs瘤体较大(>2 cm),或存在侵犯、淋巴结转移时,可选择根治性切除术,如经腹会阴联合切除术或经肛门局部切除术等^[13]。现如今,病人的生存质量是术后考虑的重点,经肛门微创手术(transanal minimally invasive surgery, TAMIS)是经肛门的可用于全直肠系膜病变切除术,给中低位病人保肛带来希望^[14]。但对于介于1~2 cm间的直肠NET,尚未统一最佳术式,最近一项回顾性研究显

示,1~2 cm的直肠非转移性NET接受根治性切除与局部切除相比,两组生存率差异无统计学意义($HR=2.39, P=0.10$),并未获得显著生存益处^[15]。

2 药物治疗

最近研究发现,某些特征性的基因分子变化可能是NENs发病机制之一,并可作为新的NENs治疗靶点。在胃肠胰NENs遗传学和表观遗传学研究中发现,DNA损伤修复、细胞周期调节和磷脂酰肌醇3-激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导通路等核心通路数量减少较常见^[16];Yao等^[17]对200多例神经内分泌瘤(NET)样本进行的一项基因测序的研究发现多发性内分泌腺瘤致病因子1(MEN1)、死亡结构域相关蛋白(DAXX)、 α 地中海贫血伴智力低下综合征X连锁(ATRX)等是胰腺NENs的关键基因,与之前报道的结果相似。在CRNENs中微卫星不稳定性(MSI)、CpG岛甲基化表型(CIMP)及干细胞因子受体(c-kit)突变等更具特异性^[18]。一些结直肠癌被过度表达c-kit蛋白,推测c-kit突变可能发生在结直肠神经内分泌癌(CRNEC)的亚群中并作为一种在肿瘤进展过程中积累的异常分子,生长抑素类似物兰瑞肽被发现可能对高表达c-kit蛋白的NEC有效^[19]。Digiacomo等^[20]研究得出BRAF突变可能是一种CRNEC的致癌驱动因素,Dizdar等^[21]发现只有结肠NEC存在BRAFV600E突变,导致该亚组病人的突变频率为46.7%,此外,鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1 V600E(BRAFV600E)突变与高水平的丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)磷酸化和晚期肿瘤显著相关,靶向治疗药物BRAF抑制剂索拉非尼和MEK抑制剂曲米替尼可以抑制BRAFV600E阳性的NEC生长。有研究显示程序性死亡-1受体(PD-1)和程序性死亡配体1(PD-L1)在少数胃肠胰NENs中表达,并且该特征与疾病的演变有显著的相关性^[22],单克隆抗体免疫治疗有望在结直肠神经内分泌肿瘤(CRNENs)中发挥疗效。这些靶点的发现是治疗的新希望,但还需大数据证实,已被批准用于NENs的药物日渐增多,虽然一些药物暂时仅用于胰腺NENs,但也将适用于CRNENs。

2.1 SSAs 生长抑素类似物(SSAs)是系统性治疗分化良好、局部进展或转移性NET的基础。SSAs通过与G蛋白偶联生长抑素受体(G-protein-coupling somatostatin receptor, SSTRs)结合发挥作用,SSTRs分布较广,可以调节激素分泌和肿瘤细胞增殖^[23-24]。长效奥曲肽可以显著缓解症状、抑制肿瘤增殖作为晚期胃肠胰NENs一线基础用药,获得国内外指南一线推荐。在一项前瞻性研究(PROMID研究)中,证实了长

效奥曲肽的抗增殖作用^[25], 镱-177治疗肠NET的3期临床试验(NETTER-1), 试验对象是中肠NENs病人, 使用奥曲肽对晚期、不能手术或进展期延长的治疗取得了阳性结果。在一项将近7年的回顾性研究中, 对于不可切除的前肠或后肠NET使用SSAs治疗, 其疗效及安全性较好, 疾病控制率达75%, 客观缓解率为8.3%, 且未发现严重不良事件发生^[26]。

2.2 靶向治疗 对于不可手术或手术后出现肝脏等器官转移的病人, 靶向治疗符合现在的精准医学。mTOR抑制剂依维莫司(everolimus)和受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂舒尼替尼(sunitinib)的分子靶向疗法已在临床实践中被批准用于局部晚期和转移性胰腺NENs^[27]。依维莫司对癌细胞有干扰其生长且抑制传播的作用, 还可以改变肿瘤微环境促进免疫。评估依维莫司治疗NENs的最新临床研究RADIANT 4显示, 该药物既可治疗肺部肿瘤, 也可治疗源自胃肠道的肿瘤^[28]。有研究结果表明, 使用依维莫司的平均疾病进展时间为11个月, 而安慰剂组为3.9个月^[29]。

靶向药物受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂是抗血管生成药物中的一类。索凡替尼是由我国自主研发的, 更适用于我国国人的靶向药物, 其主要作用靶点是血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor-1, FGFR1), 通过抑制这些受体以阻断帮助肿瘤生长的血管生成, 索凡替尼还具备免疫调节的活性, 通过对集落刺激因子1受体(colony stimulating factor-1 receptor, CSF-1R)调节巨噬细胞以促进对肿瘤的免疫反应。索凡替尼在我国的Ⅰ—Ⅲ期对非胰腺来源的NENs研究具有较好效果, 不良反应主要是蛋白尿及高血压, 但可控制^[30]。徐建明教授在2019CSCO学术年会上回顾分析了索凡替尼的研究之路, 并口头公布了索凡替尼在中国晚期非胰腺NETs治疗中疗效与安全性的Ⅲ期索凡替尼(SANET-ep)临床研究, 索凡替尼用于非胰腺NETs效果显著。

2.3 免疫治疗 单克隆抗体作为肿瘤免疫治疗药已在临床中应用, 针对基于PD-1/PD-L1免疫检查点的治疗最近被批准用于不同恶性肿瘤的病人, 包括黑色素瘤和小细胞肺癌及肾癌^[31]。德国的一项研究应用免疫组化方法检测了244块胃肠胰NENs肿瘤标本发现, 高表达的PD-1与病人生存期短和病理分级高有关, PD-L1表达阳性病人生存期有缩短的可能^[32]。有研究表明, 肿瘤细胞表达的PD-L1是对PD-1/PD-L1阻断治疗反应良好的最佳预测指标^[33], 有人采用免疫组化方法对116例胃肠道NETs和48例瘤周组织标本进行PD-1/PD-L1的表达分析发现, PD-1可能参与1%~8%的胃肠胰NET的肿瘤进展和预后恶化^[22]。Chauhan等^[34]总结近些年的研究发

现免疫检查点抑制剂在NENs中的临床活性表达, 虽然阳性率差异较大(5.8%~68.88%), 但PD-1/PD-L1免疫治疗有望用于CRNENs。

2.4 化疗 在胃肠胰NENs中, 化疗更适用于恶性程度较高及增殖快的病人, 在结直肠病人其他治疗无效后考虑依托泊苷(EP)或伊立替康(IP)方案^[5]。国外相关指南推荐使用顺铂、卡铂和依托泊苷等对外科手术后复发转移及其他药物治疗无效的病人进行辅助治疗^[35]。有转移的病人应尽快开始化疗, 应在能耐受治疗前进行, 化疗通常被认为是一种延长生存时间, 保持生活质量的方法。

2.5 放射性核素治疗 利用DOTATOC或DOTATATE标记的⁹⁰Yttrium和¹⁷⁷Lutetium治疗结直肠NEC肝转移获得了阳性结果, PRRT(肽受体放射性核素疗法)是利用镱-177标记的生长抑素类似物与生长激素抑制素受体的细胞结合, 这些化合物能够通过特定的途径照射肿瘤和转移到受体的亚型^[36]。靶向放射治疗可以通过提供适当的放射剂量, 以减少肿瘤体积^[37]。

3 展望

虽然结直肠神经内分泌肿瘤受到各界关注, 但因缺乏临床症状, 疾病被发现时常处于晚期, 给病人带来经济负担及心理影响。正确的诊断及治疗与病人的预后情况密不可分。不少研究团队将在未来几年内完成化疗、靶向治疗和免疫治疗的实验研究, 到时将出现几种新的医疗选择和治疗组合, 尽管临床前和临床试验的初步结果令人鼓舞, 但仍需要随机化的、大型临床研究来提供明确循证依据, 证明它们对生存质量和生存率的良性影响。

参考文献

- [1] ILETT EE, LANGER SW, OLSEN IH, et al. Neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: a comprehensive review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2015, 5(2):119-176.
- [2] FAN JH, ZHANG YQ, SHI SS, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42):71699-71708.
- [3] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. WHO classification of tumours [M]. 5th ed. Geneva: WHO, 2019:16.
- [4] 徐倩, 徐建明, 贾茹, 等. 基于SEER数据库左右半结肠神经内分泌肿瘤生存特征分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(15):1102-1109.
- [5] 中国临床肿瘤学会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(2016年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(10):927-946.
- [6] BROECKER JS, ETHUN CG, POSTLEWAIT LM, et al. Colon and rectal neuroendocrine tumors: Are they really one disease? A Single-institution experience over 15 years[J]. *The American Surgeon*, 2018, 84(5):717-726.

- [7] 刘童瞳,蒋力明.胃肠道神经内分泌肿瘤影像学诊断及研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2018,25(5):634-637.
- [8] ETCHEBEHERE EC, DE OLIVEIRA SANTOS A, GUMZ B, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, ^{99m}Tc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial [J]. J Nucl Med, 2014, 55(10):1598-1604.
- [9] CHEN X, LI B, WANG S, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neuroendocrine tumors: a 10-year data analysis of Northern China [J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(3):384-389.
- [10] 陈振道,陈浩.内镜黏膜下剥离术治疗结肠神经内分泌肿瘤的效果[J].现代肿瘤医学,2016,24(15):2415-2418.
- [11] 张莉,王李心,王国芬,等.EMR-C及ESD在直肠神经内分泌肿瘤治疗中的应用效果比较[J].结直肠肛门外科,2018,24(4):389-392.
- [12] 孙文白,张蓬波,张冲,等.胰腺神经内分泌肿瘤的临床特征与预后分析[J].安徽医药,2019,23(7):1328-1332.
- [13] 赵冉,施瑞华.胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治进展[J].现代医学,2019,47(6):759-763.
- [14] 康亮,汪建平.直肠癌经肛门全直肠系膜切除术的开展现状和注意事项[J].中华胃肠外科杂志,2015,18(5):413-416.
- [15] FIELDS AC, SAADAT LV, SCULLY RE, et al. Local excision versus radical resection for 1- to 2-cm neuroendocrine tumors of the rectum: a national cancer database analysis [J]. Dis Colon Rectum, 2019,62(4):417-421.
- [16] MAFFICINI A, SCARPA A. Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms [J]. Endocr Rev, 2019, 40(2):506-536.
- [17] YAO J C, GARG A, CHEN D, et al. Genomic profiling of NETs: a comprehensive analysis of the RADIANT trials [J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(4):391-403.
- [18] RINDI G, KLIMSTRA D S, ABEDI-ARDEKANI B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal [J]. Mod Pathol, 2018, 31(12):1770-1786.
- [19] JIN X F, SPAMPATTI M P, SPITZWEG C, et al. Supportive therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: often forgotten but important [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2018, 19(2):145-158.
- [20] DIGIACOMO N, BOLZACCHINI E, VERONESI G, et al. Neuroendocrine differentiation, microsatellite instability and tumor infiltrating lymphocytes in advanced colorectal cancer with BRAF mutation [J]. Clin Colorectal Cancer, 2019, 18(2):e251-e260. DOI:10.1016/j.clcc.2018.12.003.
- [21] DIZDAR L, WEMER T A, DRUSENHEIMER J C, et al. BRAFV600E mutation: a promising target in colorectal neuroendocrine carcinoma [J]. Int J Cancer, 2019, 144(6):1379-1390.
- [22] SAMPEDRO-NÚÑEZ M, SERRANO-SOMAVILLA A, ADRA-DOS M, et al. Analysis of expression of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint system and its prognostic impact in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):17812.
- [23] HERRERA-MARTINEZ A D, HOFLAND J, HOFLAND L J, et al. Targeted systemic treatment of neuroendocrine tumors: current options and future perspectives [J]. Drugs, 2019, 79(1):21-42.
- [24] KULKE M H, BENSON A B, DASARI A, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors (GI NET): a multicenter retrospective chart review study [J]. Oncologist, 2019, 24(8):1056-1065.
- [25] RINKE A, NEARY M P, ERIKSSON J, et al. Health-related quality of life for octreotide long-acting vs. placebo in patients with metastatic midgut neuroendocrine tumors in the phase 3 PROMID trial [J]. Neuroendocrinology, 2019, 109(2):141-151.
- [26] IDA H, HONMA Y, HIRANO H, et al. Clinical outcomes of patients with G1/G2 neuroendocrine tumors arising from foregut or hindgut treated with somatostatin analogs: a retrospective study [J]. Invest New Drugs, 2019, 37(3):573-578.
- [27] YAO J C, PAVEL M, LOMBARD-BOHAS C, et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study [J]. Clinical Oncology, 2016, 34(32):3906-3913.
- [28] DASKALAKIS K, TSOLI M, ANGELOUSI A, et al. Anti-tumour activity of everolimus and sunitinib in neuroendocrine neoplasms [J]. Endocr Connect, 2019, 8(6):641-653.
- [29] GAVRILESCU M M, HUTANU I, FILIP B, et al. Hindgut and midgut neuroendocrine tumors - therapeutic approach [J]. Chirurgia (Bucur), 2019, 114(2):243-250.
- [30] XU J, LI J, BAI C, et al. Surufatinib in advanced well-differentiated neuroendocrine tumors: a multicenter, single-arm, open-label, phase I b/II trial [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(12):3486-3494.
- [31] GONG J, CHEHRAZI-RAFFLE A, REDDI S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1):8.
- [32] BÖSCH F, BRÜWER K, ALTENDORF-HOFMANN A, et al. Immune checkpoint markers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia [J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(3):293-301.
- [33] TAUBE JM, KLEIN A, BRAHMER JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(19):5064-5074.
- [34] CHAUHAN A, HOM M, MAGEE G, et al. Immune checkpoint inhibitors in neuroendocrine tumors: a single institution experience with review of literature [J]. Oncotarget, 2018, 9(10):8801-8809.
- [35] JANSON ET, SORBYE H, WELIN S, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. Acta Oncol, 2014, 53(10):1284-1297.
- [36] GAVRILESCU MM, HUTANU I, FILIP B, et al. Hindgut and midgut neuroendocrine tumors - therapeutic approach [J]. Chirurgia (Bucur), 2019, 114(2):243-250.
- [37] KONG G, CALLAHAN J, HOFMAN M S, et al. High clinical and morphologic response using ⁹⁰Y-DOTA-octreotate sequenced with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate induction peptide receptor chemoradiation therapy (PRCRT) for bulky neuroendocrine tumours [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(3):476-489.

(收稿日期:2019-12-30,修回日期:2020-02-11)