

胃神经内分泌肿瘤的诊治进展

谭煌英

谭煌英, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科 北京市 100029

谭煌英, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的诊断和中西医结合治疗, 尤其在胃肠胰腺神经内分泌肿瘤方面, 具有丰富的诊治经验。

作者贡献分布: 本述评由谭煌英独立完成。

通讯作者: 谭煌英, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 100029, 北京市朝阳区樱花东路2号, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科。
tanhuangying@263.net

收稿日期: 2016-04-18

修回日期: 2016-06-11

接受日期: 2016-06-20

在线出版日期: 2016-08-08

Subtype classification and management of gastric neuroendocrine neoplasms

Huang-Ying Tan

Huang-Ying Tan, Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Correspondence to: Huang-Ying Tan, Professor, Chief Physician, Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, 2 Yinghua East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China. tanhuangying@263.net

Received: 2016-04-18

Revised: 2016-06-11

Accepted: 2016-06-20

Published online: 2016-08-08

Abstract

Gastric neuroendocrine neoplasms (g-NENs) are a group of heterogeneous tumors arising from endocrine cells in the stomach. Because of the low incidence, clinical misdiagnosis and mismanagement of g-NENs may occasionally occur. In this review, I summarize the epidemiology,

pathology, tumor staging, clinical classification, diagnostic algorithm, treatment and prognosis of g-NENs, to explain the standard diagnosis and management, as well as the latest advances in g-NEN research. The author advocates the four-type classification of g-NENs, and emphasizes that type 1 g-NENs are a recurrent disease which needs long-term follow-up. Molecular mechanism of recurrence of and medical therapy for type 1 g-NENs are the future research direction for neuroendocrine neoplasms.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric neuroendocrine neoplasms; Clinical classification; Type 1; Diagnosis; Treatment

Tan HY. Subtype classification and management of gastric neuroendocrine neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3329-3336 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3329>

摘要

胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是起源于胃的内分泌细胞的一组异质性肿瘤。由于发病率低, 临床误诊误治时有发生。本文从流行病学、病理诊断、肿瘤分期、临床分型、诊断流程、分型治疗及预后, 全面阐述了该病的诊断和治疗规范及研究进展。本文使用g-NENs的四型分类法, 详述了1型g-NENs的诊断和多种治疗方法。提出1型g-NENs属于复发性疾病, 需要长期内镜随访。1型g-NENs复发的分子机制及相关药物治疗研究是神经内分泌肿瘤领域重要的研究方向。

背景资料

胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是一组异质性很强的恶性肿瘤, 同时又属于罕见疾病。根据不同的病因和病理分级, g-NENs可分为4种不同的亚型, 不同临床亚型, 预后及治疗决策不同。提高分型诊断意识, 可预防临床漏诊、误治。

同行评议者

华海清, 教授, 主任医师, 解放军第八一医院全军肿瘤中心肿瘤内科; 霍介格, 主任中医师, 江苏省中医药研究院肿瘤科

■ 研发前沿

本文系统介绍了g-NENs的分型诊断和治疗. 对1型胃NET的临床特点、诊治方法进行了重点阐述. 针对1型胃NET易复发问题, 通过药物或外科手术来抑制高胃泌素血症, 以及对抗胃泌素受体的新药研发, 仍是今后重要的研究方向.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃神经内分泌肿瘤; 临床分型; 1型; 诊断; 治疗

核心提示: 本文将胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)分为四型, 其中分化好的g-NENs分为1型、2型和3型, 分化差的神经内分泌癌属于第4型. 1型g-NENs患者预后好, 罕见转移, 但易复发, 治疗首选内镜下切除并长期随访.

谭煌英. 胃神经内分泌肿瘤的诊断与治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3329–3336 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3329>

0 引言

胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是起源于胃的内分泌细胞的一组异质性肿瘤, 包括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). 大部分g-NENs发展缓慢, 病程长, 但有些g-NENs生长迅速, 类似于胃腺癌的发展进程^[1]. g-NENs临床表现复杂多样, 其预后和治疗策略与临床亚型、病理分级、肿瘤分期等因素密切相关^[2,3]. 由于低发病率及检测条件的限制, 目前多数医生对g-NENs的临床分型认识不足, 过度治疗或治疗不足时有发生, g-NENs规范化诊治有待进一步推进.

1 流行病学

美国SEER数据库显示1950-1969年g-NENs在所有神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)中占2.2%, 在2000-2007年升高至6%^[4]. g-NENs的发病率不断上升, 与胃镜的广泛应用, 早期患者检出率的提高有关^[1]. 奥地利一项前瞻性研究, 收集2004-05/2005-04一年内新诊断的消化道神经内分泌肿瘤病例共285例, 年发病率为2.39/10万, 其中g-NENs占有消化道神经内分泌肿瘤的23%^[5]. 韩国一项回顾性研究^[6], 收集2000-2009年十年间消化道神经内分泌肿瘤患者共4951例, g-NENs占14.6%, 胃为第二常见部位, 仅次于直肠. 阿根廷的研究结果表明, g-NENs占有消化道NEN的6.9%^[7].

目前中国尚缺乏多中心前瞻性的g-NENs流行病学数据.

2 病理诊断标准

诊断g-NENs, 除了胃镜肉眼观察外, 组织病理学是必不可少的. 病理学诊断原则可参看NCCN神经内分泌肿瘤指南^[8], 病理报告应包含肿瘤的分化和分级(核分裂像和Ki-67指数). 根据2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)胃肠胰神经内分泌肿瘤分级标准^[9], 分为NET G1、NET G2、NEC G3和MANEC. 其中NET G1和NET G2属于分化好的神经内分泌瘤, NEC G3属于分化差的神经内分泌癌, 包括小细胞癌和大细胞神经内分泌癌. 但近年来国内外学者发现有部分患者组织形态学分化良好, 但Ki-67达到G3(Ki-67超过20%, 一般不超过60%), 按目前WHO分类系统无法归类, 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013版)^[10], 将这种情况命名为“高增殖活性的NET”, 以区别于NEC G3. 越来越多的证据^[11-13]表明, 从病理上区分NET G3和NEC G3对临床治疗决策与预后判断非常重要, 与NEC G3相比, NET G3患者对铂类化疗不敏感, 而生存期更长.

3 肿瘤分期

肿瘤的分期是重要的预后因素, 胃NEN也不例外. 胃NEN的TNM分期系统最先由ENETS于2006年发布, 此后AJCC分期系统对胃NEN的TNM也有界定, 但两个分期系统在T定义上稍有不同^[14,15](表1). 两个分期系统孰优孰劣尚无定论, 在临床研究中应注明分期系统.

4 临床分型

除了病理分级和肿瘤分期, g-NENs正确的临床分型非常重要. g-NENs不同分型, 其预后及治疗策略完全不同. 国内外对g-NENs的临床分型, 有三型分类法和四型分类法两种建议. 三型分类法将分化好的胃NET分为3型^[2,16,17]: 1型(与慢性萎缩性胃炎相关)、2型(与胃泌素瘤/MEN-1相关)和3型(无相关疾病背景, 散发性). 1型和2型都有高胃泌素血症, 两者的主要区别在于1型胃NET患者胃酸缺乏, 而2型胃NET患者胃酸分泌过多. 分化良好的胃NET, 不伴有胃体萎缩性胃炎或胃泌素瘤, 血清胃泌

表 1 ENETS和AJCC对胃神经内分泌肿瘤T定义和分期系统

定义	ENETS TNM分期 ^[4]			AJCC TNM分期 ^[5]		
T定义						
Tx	原发肿瘤无法评估			原发肿瘤无法评估		
T0	无原发肿瘤证据			无原发肿瘤证据		
Tis	原位肿瘤/异型增生(大小<0.5 mm)			原位肿瘤/异型增生(大小<0.5 mm), 限于黏膜层		
T1	肿瘤侵及黏膜固有层或黏膜下层且大小≤1 cm			肿瘤侵及黏膜固有层或黏膜下层且大小≤1 cm		
T2	肿瘤侵及肌层或浆膜下层或大小>1 cm			肿瘤侵及肌层或大小>1 cm		
T3	肿瘤侵透浆膜			肿瘤侵及浆膜下层		
T4	肿瘤侵及邻近结构			肿瘤侵及浆膜或其他器官或邻近结构		
N定义						
Nx	区域淋巴结无法评估			区域淋巴结无法评估		
N0	无区域淋巴结转移			无区域淋巴结转移		
N1	区域淋巴结转移			区域淋巴结转移		
M定义						
Mx	远处转移无法评估			—		
M0	无远处转移			无远处转移		
M1	远处转移			远处转移		
分期定义	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0	T1	N0	M0
II a期	T2	N0	M0	T2	N0	M0
II b期	T3	N0	M0	T3	N0	M0
IIIa期	T4	N0	M0	T4	N0	M0
IIIb期	任何T	N1	M0	任何T	N1	M0
IV期	任何T	任何N	M1	任何T	任何N	M1

创新盘点

本文g-NENs四型分类法,第3型并不包含胃神经内分泌癌G3,与ENETS指南(2016版)g-NENs临床分型关于第3型的界定不同;本文侧重讨论分化好的胃神经内分泌瘤诊治进展,可结合国内胃神经内分泌癌研究的临床、基础报道。

素不高者属于第3型。

四型分类法,是在三型分类的基础上,将分化差的胃神经内分泌癌(NEC G3)以及混合性腺神经内分泌癌(MANEC)归于第4型^[18-22]。我们认为四型分类法更实用,涵盖了所有的胃NEN患者。各型患者的临床病理特点不同,详见“g-NENs的分型诊断和治疗”^[21]。

5 诊断流程

5.1 胃镜检查及活检原则 通过胃镜仔细评估肿瘤以及背景胃黏膜对胃NEN的分型诊断非常重要。肿瘤病灶取活检多块,无肿瘤的胃底、胃体、胃窦黏膜各取活检2块以上^[23]。对于直径>1 cm的肿瘤,建议超声内镜以确定肿瘤侵犯胃壁的深度及周围淋巴结的情况。

5.2 病理诊断 g-NENs病理诊断,可参照NCCN神经内分泌肿瘤指南及中国胃肠胰腺神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013版)标准^[8,10]。值得注意的是,1型胃NEN患者,镜下可出现胃底胃体萎缩性胃炎、神经内分泌细胞增生、神经

内分泌肿瘤,胃窦部G细胞增生等多种表现^[24]。1型和2型患者胃NET病理分级以NET G1为主,3型患者病理分级为NETG1或G2,少数为NETG3。

5.3 血清胃泌素和血清CgA 胃镜活检病理提示g-NENs以后,首先要检测血清胃泌素。血清胃泌素升高者属于1型或2型,分化好的g-NENs若血清胃泌素正常则属于3型。血清CgA作为神经内分泌肿瘤的通用标志物,对g-NENs患者的辅助诊断及病情监测有一定意义^[25,26]。NSE在低分化的神经内分泌癌(4型患者)中可升高。

5.4 胃24 h pH监测 血清胃泌素升高的患者,可考虑行胃24 h pH监测,有利于进一步分型^[27]。1型患者胃酸缺乏(pH>4),2型患者胃酸分泌过多(pH<2),3型患者胃酸分泌正常(pH<4)。临床实践中,2型患者可以通过典型的症状,有胃泌素瘤/MEN-1病史,有时不做胃酸监测也可明确分型。

5.5 其他化验 怀疑1型g-NENs的患者,可行胃

应用要点

本文结合了作者的临床工作经验, 对各型g-NENs的临床病理特点及治疗预后进行了系统阐述, 对指导临床有实际的参考价值。

壁细胞抗体、内因子抗体、血清VitB12、甲状腺功能及抗体测定。大约80%的1型患者壁细胞抗体阳性, 部分患者血清VitB12缺乏或伴贫血。部分1型胃NET患者, 同时伴有自身免疫性甲状腺炎。怀疑2型g-NENs, 除化验血清胃泌素和CgA外, 还应做垂体激素、甲状旁腺激素及血钙检测, 排查MEN-1。

5.6 临床症状 通过分析临床症状对分型诊断有一定帮助。1型患者有的无症状, 若有症状者, 往往诉饭后饱胀, 嗝气, 多数便秘, 无反酸烧心。2型患者有典型的卓-艾综合征: 常年的烧心反酸, 上腹疼痛, 有的患者还伴有腹泻。服PPI能缓解, 停药后症状反复。

5.7 核医学检查 核医学影像在神经内分泌肿瘤诊治中具有重要作用。包括生长抑素受体显像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)、⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT和¹⁸F-FDG PET/CT检查。SRS和⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT均用于高分化的神经内分泌肿瘤, 后者敏感性更高^[28]。而¹⁸F-FDG PET/CT用于低分化的神经内分泌癌(如4型患者)更为适宜^[29]。

6 分型治疗

6.1 1型胃NET 临床应重视g-NENs的临床分型, 不同分型胃NEN, 治疗原则不同。1型胃NET是慢性(自身免疫性)萎缩性胃炎, 壁细胞破坏, 胃酸缺乏, 胃窦G细胞增生, 继发高胃泌素血症引起。胃镜通常表现为胃底/体多发的、小的(<1-2 cm)、息肉样病灶。其特点是胃内病灶发展缓慢, 复发常见, 但罕见转移, 患者总体预后良好^[30,31]。

对于1型胃NET患者的处理, 保守治疗(内镜下切除并随访)优先于外科手术已成共识指南^[1]。而对于内镜下切除的处理方式, 有主张对于胃内<1 cm的病灶进行内镜随访, 只对≥1 cm的病灶给予内镜下切除(内镜下黏膜剥离切除术或内镜黏膜下层剥离术); 也有主张内镜下切除所有可见的小病灶, ≥0.5 cm的病灶内镜下切除^[30,32]。对于是采取积极的内镜下处理还是选择性的内镜切除(只切除较大的病灶)需要进一步的比较研究。

对于胃多发性、小病灶、内镜下无法切净的患者, 或内镜切除后反复复发者, 可考虑使用生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSA), 其主要机制是降低血清胃泌素, 使肿瘤

退缩, 减少复发^[33]。SSA治疗1型胃NET应长期使用, 中断治疗疾病可复发^[34]。如何长期、间断用药, 以维持疗效, 降低费用及不良反应, 也是临床工作中需要探索的问题。

新药Netazepide是一种口服的胃泌素受体拮抗剂, 治疗8例1型多发性胃NET患者, 用药12 wk, 使肿瘤的数目和大小减少, 血清CgA正常, 但血清胃泌素没有变化, 该药耐受性良好^[35,36]。Netazepide的二期临床研究进一步证实了疗效, 未来不久1型胃NET患者有望多一种药物治疗选择。

由于1型胃NET转移罕见(<5%), 外科手术仅用于胃内病灶侵及肌层, 或区域淋巴结转移, 或肝转移的病例^[31]。对于多发性、反复复发、无转移的1型胃NET, 胃窦切除术也是一个可供选择的治疗方法^[37,38], 通过手术可使血清胃泌素降低, 胃内肿瘤退缩, 减少复发。

6.2 2型胃NET 2型胃NET患者相对少见, 明显升高的血清胃泌素是由于(胰腺或十二指肠)胃泌素瘤分泌引起。胃镜多表现多发、息肉样病灶, 伴肥厚性胃炎, 与1型患者胃体萎缩性胃炎表现不同。治疗上主要针对胃泌素瘤治疗。通过外科手术, 切除胃泌素瘤及转移灶, 如肝转移病灶无法完全切除, 可给予生长抑素类似物(奥曲肽或兰瑞肽)治疗, 胃泌素水平下降, 胃内病灶可能消退; 2型患者常需要给予PPI抑酸对症治疗。临床上2型胃NET常发生在有胃泌素瘤的MEN-1患者^[8]。

6.3 3型胃NET 对于胃泌素正常分化良好的3型胃NET患者, 局限期治疗原则与胃腺癌相同, 常采取胃部分切除或全胃切除加淋巴结清扫术; 如果肿瘤≤2 cm, 也可内镜下切除^[39]或胃楔形切除术。

对于有远处转移的3型患者, 一线治疗为生长抑素类似物奥曲肽、兰瑞肽^[40,41], 这类药物不良反应较小, 多数患者耐受性良好, 长期使用须定期复查B超, 注意胆囊结石。二线治疗可使用依维莫司, RADIANT-4研究表明依维莫司可延长晚期胃肠肺NET的PFS^[42], 须注意合并严重的糖尿病或肺部疾病者不宜使用依维莫司。对于药物治疗失败、SRS阳性的晚期患者可考虑使用肽受体介导的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)^[43]。

6.4 4型胃NEN 胃低分化神经内分泌癌, 恶性度高, 局限期患者可行胃部分或全胃切除+区域淋巴结清扫, 术后需行辅助化疗。但多数4型患者确诊时已发生远处转移, 无手术机会, 治疗首选化疗, 常用EP方案作为一线治疗, 有效率67%^[44]。在日本, IP方案也常用做一线治疗^[45], 国内也有小样本的报道^[46], IP方案治疗16例胃肠胰神经内分泌癌, 有效率57.1%。二线化疗方案选择包括FOLFOX和FOLFIRI^[47,48]。胃混合性腺神经内分泌癌非常罕见, 化疗建议以顺铂为基础的方案^[49]。SSA不适用于4型患者控制肿瘤, 对于部分患者伴SRS阳性, SSA的应用价值如何目前尚存争议。

7 预后及随访

1型g-NENs患者预后良好, 极少转移, 但胃内复发常见, 建议每6-12 mo化验及胃镜随访, 如发现直径>0.5 cm的病灶建议内镜下切除。2型患者预后稍差, 转移率10%-30%, 死亡率<10%。2型患者应每年复查1次胃镜。3型患者的预后取决于诊断时肿瘤大小以及有无转移。能内镜下切除或外科切除的早期患者预后良好, 但半数以上的3型患者确诊时有转移, 肿瘤相关死亡率25%-30%。3型晚期患者的随访及影像学复查可参照胃腺癌。4型患者(胃NEC及MANEC)预后最差, 确诊时80%-100%有远处转移, 生存期短, 治疗期间每2-3 mo进行疗效评估。

8 结论

g-NENs是一组异质性肿瘤, 分型不同, 治疗策略及预后完全不同。临床医生应重视及规范胃NEN的临床分型。1型胃NET属于复发性疾病, 治疗首选内镜下切除并长期内镜随访; 并非所有1型胃NET患者需要SSA治疗, 对于多发性、反复复发的患者, 可考虑使用SSA, 但高昂的治疗费用及潜在不良反应限制了该类药物的长期应用; 胃窦切除术的应用仍存争议; 新药胃泌素受体拮抗剂Netazepide已显示出良好的临床应用前景。开展1型g-NENs复发的分子机制研究, 寻找安全、有效的药物包括中药来控制1型胃NET复发, 是g-NENs研究领域的重要方向^[50,51]。

9 参考文献

- 1 Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsiewicz P. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 119-124 [PMID: 26784901 DOI: 10.1159/000443168]
- 2 Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, Marx SJ, Pasieka JL, Pommier RF, Yao JC, Jensen RT. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-752 [PMID: 20664472 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb168]
- 3 杨洋, 李良庆, 郑建涛, 陈群, 王密. 胃神经内分泌瘤的临床诊治及预后分析. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3831-3834
- 4 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 5 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]
- 6 Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, Kim H, Kook MC, Park do Y, Lee JH, Chang H, Jung ES, Kim HK, Jin SY, Choi JH, Gu MJ, Kim S, Kang MS, Cho CH, Park MI, Kang YK, Kim YW, Yoon SO, Bae HI, Joo M, Moon WS, Kang DY, Chang SJ. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* 2012; 44: 157-165 [PMID: 23091441 DOI: 10.4143/crt.2012.44.3.157]
- 7 O'Connor JM, Marmisolle F, Bestani C, Pesce V, Belli S, Dominichini E, Mendez G, Price P, Giacomini N, Pairola A, Loria FS, Huertas E, Martin C, Patane K, Poleri C, Rosenberg M, Cabanne A, Kujaruk M, Caino A, Zamora V, Mariani J, Dioca M, Parma P, Podesta G, Andriani O, Gondolesi G, Roca E. Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 673-684 [PMID: 25054030 DOI: 10.3892/mco.2014.332]
- 8 Kulke MH, Shah MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Emerson L, Engstrom PF, Fanta P, Giordano T, Goldner WS, Halfdanarson TR, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinov BW, Lieu C, Moley JF, Munene G, Pillarisetty VG, Saltz L, Sosa JA, Strosberg

■名词解释

多发性神经内分泌瘤病1型(MEN-1): 属于遗传病。最常见的是甲状旁腺增生(98%), 胰腺内分泌瘤(50%), 垂体腺瘤(35%)。2型g-NENs常发生在有胃泌素瘤的MEN-1患者, 而胃泌素瘤通常发生在十二指肠和胰腺。怀疑或临床诊断MEN-1患者应做MEN-1基因检测。

■同行评价

本文文笔流畅, 文稿内容对临床指导价值较大。

- JR, Vauthey JN, Wolfgang C, Yao JC, Burns J, Freedman-Cass D. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 78-108 [PMID: 25583772]
- 9 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010
- 10 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). *中华病理学杂志* 2013; 42: 691-694
- 11 Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, Dueland S, Hofslie E, Guren MG, Ohrling K, Birkemeyer E, Thiis-Evensen E, Biagini M, Gronbaek H, Soveri LM, Olsen IH, Federspiel B, Assmus J, Janson ET, Knigge U. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24: 152-160 [PMID: 22967994 DOI: 10.1093/annonc/mds276]
- 12 van Velthuysen ML, Groen EJ, van der Noort V, van de Pol A, Tesselaar ME, Korse CM. Grading of neuroendocrine neoplasms: mitoses and Ki-67 are both essential. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 221-227 [PMID: 25358267 DOI: 10.1159/000369275]
- 13 Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB, Caplin M, O'Toole D, Perren A. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 186-194 [PMID: 26731334 DOI: 10.1159/000443172]
- 14 Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401 [PMID: 16967267 DOI: 10.1007/s00428-006-0250-1]
- 15 Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK (Eds.). *AJCC cancer staging atlas*. 2nd ed. New York: Springer, 2012 [DOI: 10.1007/0-387-33126-3]
- 16 Ruzsniwski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-164 [PMID: 17312375 DOI: 10.1159/000098007]
- 17 Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 338-352 [PMID: 7872269]
- 18 Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-172 [PMID: 8661813 DOI: 10.1007/s002689900026]
- 19 Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy* 2010; 42: 664-671 [PMID: 20669078 DOI: 10.1055/s-0030-1255564]
- 20 Park SC, Chun HJ. Clinical Aspects of Gastric and Duodenal Neuroendocrine Neoplasms. *J Gastroenterol and Hepatol Res* 2012; 1: 139-146 [DOI: 10.6051/J.ISSN.2224-3992.2012.01.53]
- 21 谭煌英, 姜彦妮, 罗杰, 刘继喜, 贾立群. 胃神经内分泌肿瘤的分型诊断和治疗. *中国医学前沿杂志(电子版)* 2014; 6: 4-8
- 22 刘丹, 沈琳, 陆明. 胃神经内分泌肿瘤的诊断和治疗. *临床肿瘤学杂志* 2015; 20: 549-554
- 23 Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruzsniwski P. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74-87 [PMID: 22262004 DOI: 10.1159/00035595]
- 24 陈光勇, 黄受方. 自身免疫性化生性萎缩性胃炎、胃的G细胞增生及神经内分泌肿瘤. *中华病理学杂志* 2014; 43: 34-35
- 25 杨晓鸥, 李景南, 钱家鸣, 杨红, 陈蕾, 卢琳. 血浆嗜铬粒蛋白A对多种神经内分泌肿瘤的诊断价值. *中华内科杂志* 2011; 50: 124-127
- 26 谭煌英, 刘迎迎, 于莉莉, 邹国铭, 贾立群. 血清嗜铬粒蛋白A在神经内分泌肿瘤诊治中的应用. *中国肿瘤临床与康复* 2014; 21: 517-520
- 27 Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, Chen H, Jensen RT, Kim MK, Klimstra DS, Kulke MH, Liu EH, Metz DC, Phan AT, Sippel RS, Strosberg JR, Yao JC. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42: 557-577 [PMID: 23591432 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4]
- 28 Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJ. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015; 44: 73-87 [PMID: 26303705 DOI: 10.1159/000382059]
- 29 Sharma P, Naswa N, Kc SS, Alvarado LA, Dwivedi AK, Yadav Y, Kumar R, Ammini AC, Bal C. Comparison of the prognostic values of 68Ga-DOTANOC PET/CT and 18F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 2194-2202 [PMID: 25030618 DOI: 10.1007/s00259-014-2850-3]
- 30 Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pillozzi E, Capurso G, Lahner E, Bordi C, Annibale B, Delle Fave G. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 207-213 [PMID: 21811050 DOI: 10.1159/000329043]
- 31 Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, Pape UF, Felder S, Tsolakis AV, Alexandraki KI, Fraenkel M, Saiegh L, Reissman P, Kaltsas G, Gross DJ. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8687-8695 [PMID: 24379587 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8687]

- 32 Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, Yilmaz K, Gunal A, Demir H, Bagci S. Long-term results of endoscopic resection for type I gastric neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2014; 109: 71-74 [PMID: 24165913 DOI: 10.1002/jso.23477]
- 33 Campana D, Nori F, Pezzilli R, Piscitelli L, Santini D, Brocchi E, Corinaldesi R, Tomassetti P. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 337-342 [PMID: 18310299 DOI: 10.1677/ERC-07-0251]
- 34 Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, Hauso Ø, Fykse V, Waldum HL. Five-year follow-up of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 456-463 [PMID: 21133821 DOI: 10.3109/00365521.2010.539255]
- 35 Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One* 2013; 8: e76462 [PMID: 24098507 DOI: 10.1371/journal.pone.0076462]
- 36 Fossmark R, Sørdaal Ø, Jianu CS, Qvigstad G, Nordrum IS, Boyce M, Waldum HL. Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1067-1075 [PMID: 23072686 DOI: 10.1111/apt.12090]
- 37 Ozao-Choy J, Buch K, Strauchen JA, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy for the treatment of type I gastric carcinoid tumors. *J Surg Res* 2010; 162: 22-25 [PMID: 20421108 DOI: 10.1016/j.jss.2010.01.005]
- 38 Jenny HE, Ogando PA, Fujitani K, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy: a safe and definitive treatment in managing type 1 gastric carcinoids. *Am J Surg* 2016; 211: 778-782 [PMID: 26992358 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.040]
- 39 Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung IK, Jee SR, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Choi KD, Moon JS. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8703-8708 [PMID: 24379589 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8703]
- 40 Baldelli R, Barnabei A, Rizza L, Isidori AM, Rota F, Di Giacinto P, Paoloni A, Torino F, Corsello SM, Lenzi A, Appetecchia M. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 7 [PMID: 24570674 DOI: 10.3389/fendo.2014.00007]
- 41 Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniowski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 224-233 [PMID: 25014687 DOI: 10.1056/NEJMoa1316158]
- 42 Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968-977 [PMID: 26703889 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X]
- 43 Brabander T, Teunissen JJ, Van Eijck CH, Franssen GJ, Feelders RA, de Herder WW, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 103-114 [PMID: 26971847 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.005]
- 44 Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, Kvols LK. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010; 39: 799-800 [PMID: 20664477 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb56f]
- 45 Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, Kasuga A, Takahashi H, Sudo K, Nishina T, Tobimatsu K, Ishido K, Furuse J, Boku N, Okusaka T. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci* 2014; 105: 1176-1181 [PMID: 24975505 DOI: 10.1111/cas.12473]
- 46 Lu ZH, Li J, Lu M, Zhang XT, Li J, Zhou J, Wang XC, Gong JF, Gao J, Li Y, Shen L. Feasibility and efficacy of combined cisplatin plus irinotecan chemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas. *Med Oncol* 2013; 30: 664 [PMID: 23864251 DOI: 10.1007/s12032-013-0664-y]
- 47 Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, Boige V, Leboulleux S, Burtin P, Berdelou A, Lorient Y, Duvillard P, Chougnet CN, Déandréis D, Schlumberger M, Borget I, Ducreux M, Baudin E. Post-first-line FOLFOLX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 289-298 [PMID: 25770151 DOI: 10.1530/ERC-15-0075]
- 48 Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, Maire F, Goujon G, Gillet A, Lévy P, Ruszniewski P. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 751-757 [PMID: 22940375 DOI: 10.1530/ERC-12-0002]
- 49 Pericleous M, Toumpanakis C, Lumgair H, Caplin ME, Morgan-Rowe L, Clark I, Luong TV. Gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma with a trilineage cell differentiation: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2012; 5: 313-319 [PMID: 22740822 DOI: 10.1159/000339611]
- 50 Sundaresan S, Kang AJ, Hayes MM, Choi EK, Merchant JL. Deletion of Men1 and somatostatin induces hypergastrinemia and gastric carcinoids. *Gut* 2016 Feb 9. [Epub ahead of print] [PMID: 26860771 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310928]

- 51 Boyce M, Thomsen L. Gastric neuroendocrine tumors: prevalence in Europe, USA, and Japan, and rationale for treatment with a gastrin/CCK2

receptor antagonist. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 550-559 [PMID: 25665655 DOI: 10.3109/00365521.2015.1009941]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

