



· 专家述评 ·



**王育璠**，1997年毕业于上海医科大学，获临床医学学士学位，2009年获上海交通大学医学院博士学位。2013—2014年于加拿大渥太华大学医学院流行病学和社会医学系学习，2016年于纽约长老会医院Cornell医学中心内分泌代谢科学习。现为上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科主任医师（南院执行主任）。担任中华医学会内分泌学分会中青年委员、中华医学会内分泌分会肥胖学组委员、上海市医学会内分泌分会委员兼秘书等。研究方向为血糖的精细调整、胰岛素泵的临床运用以及妊娠期内分泌疾病的诊治。作为第一负责人，先后承担国家自然科学基金等9项课题。以第一作者或通信作者发表论文30余篇，其中SCI收录10余篇。

## 神经内分泌肿瘤异质性及诊疗进展

宋志毅，王育璠

上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢病科，上海 201620

[摘要] 神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm, NEN）在起源、形态结构、功能、分子特征、类型、部位特异性、侵袭性及对治疗的反应等方面存在差异。本文重点综述NEN的异质性及诊疗进展。

[关键词] 神经内分泌肿瘤；神经内分泌癌；异质性；功能成像

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.03.001

中图分类号: R730.4; R730.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639 (2018) 03-0129-05

**Progress on heterogeneity and diagnosis and treatment of neuroendocrine neoplasms** SONG Zhiyi, WANG Yufan (Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201620, China)

Correspondence to: WANG Yufan E-mail: yuffwangdr@yahoo.com

[Abstract] Neuroendocrine neoplasms (NEN) are different in origin, morphological structure, function, molecular characteristics, type, site specificity, invasiveness and response to treatment. This paper focused on the progress on heterogeneity and diagnosis and treatment of NEN.

[Key words] Neuroendocrine neoplasms; Neuroendocrine carcinoma; Heterogeneity; Functional imaging

神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm, NEN）是一类特殊的肿瘤，在起源和生物学上有很大差异，因此为异质性肿瘤。NEN几乎可以发生于身体的每一个器官或区域，其中肠胃胰腺NEN（gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN）占70%，呼吸系统NEN占25%，其他系统NEN仅占5%<sup>[1-3]</sup>。因此，

对GEP-NEN研究较多。功能成像在诊断NEN中起关键作用。生长抑素受体（somatostatin receptor, SSTR）和蛙皮素受体（bombesin receptor, BBR）在NEN存在不同的表达，胰高血糖素样肽-1受体（glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R）在胰岛素瘤中存在表达，应用<sup>68</sup>Ga、<sup>44</sup>Sc和<sup>64</sup>Cu标记的相应配体可进行PET/

CT显像, 为诊断及治疗NEN提供依据。NEN的治疗策略以GEP-NEN为例, 按肿瘤是否可切除制订不同策略。可以切除者主要治疗策略是手术; 对于不可切除者, 预后和治疗策略按Ki-67指数进行分类, 分为神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 或神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC), 分别按相应类别进行治疗。

### 1 NEN的异质性

NEN几乎可发生于身体任何部位, 最常见部位为胃肠道、胰腺和肺部<sup>[4]</sup>。NEN由分泌特异性肽激素或生物胺的细胞组成, 这些激素或生物胺储存在电子致密的膜结合颗粒中。神经内分泌细胞分布于消化系统黏膜中, 或者形成具有内分泌功能的器官或细胞簇, 如垂体、甲状旁腺、胰腺和副神经。它们起源于上皮或神经外胚层。上皮神经内分泌细胞的潜在来源为局部多能 (分泌) 干细胞, 此上皮细胞来源的NEN包括类癌、嗜银细胞瘤、小细胞癌、胰岛细胞瘤、髓样癌、Merkel细胞瘤、NET和NEC。神经外胚层来源的NEN包括副神经节瘤、嗜铬细胞瘤-神经母细胞瘤和嗅神经母细胞瘤。除肺小细胞癌外, 其他NEN比较罕见, 且呈现形态学、激素产生和自然过程中的部位特异性。鉴于无充足的样本进行随机对照研究 (random control trial, RCT), 故难以评估其预后和对治疗的反应。

NET通常为惰性肿瘤, 生长缓慢, 可产生肽激素或生物胺, 可能与激素综合征有关 (如胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤激素综合征等), 并可表达SSTR (特别是SSTR2A)<sup>[5-6]</sup>; 亦与遗传性肿瘤综合征有关, 如多发性内分泌肿瘤 [多发性内分泌腺肿瘤综合征1型 (multiple endocrine neoplasia 1, MEN1)] 或von Hippel-Lindau (VHL) 综合征。NEC是一种侵袭性的、生长迅速的肿瘤, 通常不能表达激素或产生激素综合征, 并且与遗传性肿瘤疾病无关。

胚胎学研究表明, 神经内分泌细胞来源于内胚层干细胞, 受某些转录因子 (MATH1、PDX1、CDX2、NGN3和ISL1) 的调控<sup>[7-8]</sup>。

高分化胰腺NEN (P-NEN) 的研究表明, 这些转录因子的差异表达取决于肿瘤中特定激素的表达<sup>[9]</sup>。例如, MEN1相关的胰腺和十二指肠NET在增生细胞阶段, 与体内所有细胞一样, 仅表现为MEN1基因的一个等位基因生殖细胞突变; 当细胞表现为单克隆性和单激素性时, 形成MEN如垂体微腺瘤和胰岛细胞瘤时, 可检测到杂合性缺失, 因此支持激素调节细胞产生NEN的假说。目前还没有发现低分化NEN (NEC) 的前驱病变, 很难确定潜在的起源细胞。与激素调节的神经内分泌细胞不同, NEC衍生于多潜能 (分泌) 干细胞, 这些干细胞定向为神经内分泌细胞谱系 (原始神经内分泌前体细胞), 如TP53、Rb1或p16突变, 这些突变会干扰正常的细胞周期调控, 并产生高度侵袭性的肿瘤细胞。这些原始神经内分泌细胞表达一般神经内分泌标志物和未成熟的激素颗粒, 但无成熟的激素分泌。

GEP-NEN与胃肠胰腺外NEN形态相似, 最常见的是肺NEN, 其次是上气道NEN和其他头颈部NEN。尽管NEN有一些共同之处, 但不同部位肿瘤存在一些差异。在GEP-NEN中, 回肠、阑尾与胰腺NET之间存在肿瘤生物学特性的差异。虽然回肠和阑尾中有5-羟色胺产生, 但生物学特点完全不同, 阑尾NET基本是良性的, 回肠NET通常是恶性的, 回肠NET相对胰腺NET更加惰性<sup>[10]</sup>。部位特异性差异还涉及高分化与低分化神经元的比例, 高分化NEN往往存在于垂体、甲状腺、甲状旁腺、胸腺、胃、小肠、阑尾、直肠和胰腺, 而低分化NEN在肺、食管、结肠、泌尿生殖器官和皮肤中相对较常见。

虽然人体不同部位的NEN具有类似的形态和生物学特征, 但并没有统一的分类标准。目前, 对肿瘤多样性及其预后的认识最为完善的是2010年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) GEP-NEN和2017年WHO PanNEN分类。基本上将NEN分为3组: ①高分化的NEN称为NET; ②低分化的NEN, 称为小细胞型和大细胞型NEC; ③混合型的腺NSN, 即MiNEN。另一种按照Ki-67

指数分类, 将NET增殖活性细分为G1 (Ki-67 $\leq$ 2%) 或G2 (3% $<$ Ki-67 $\leq$ 20%)。GEP-NEC, 可以进一步分为G3 (Ki-67 $>$ 20%)。MiNEN中, NEN成分或非NEN的肿瘤成分均需 $>$ 30%的肿瘤细胞, 大部分是由一个NEC G3结合一个低分化腺癌组成。

## 2 NEN的诊断进展

实体瘤的时空异质性限制了基于活检的分子检测方法的应用。影像学检查具有无创性捕捉肿瘤内异质性的能力。NEN有多种多样的临床表现, 从良性生物学潜能到复发和快速进展性疾病。功能成像在诊断NEN中起关键作用, 还能够为治疗计划提供依据。

所有NEN, 不论肿瘤起源如何, 总体上SSTR亚型表达呈下降趋势: SSTR1为100% (G1、G2)~85.7% (G3); SSTR2为81.8% (G1、G2)~61.9% (G3); SSTR3为54.5% (G1、G2)~52.4% (G3); SSTR4为59% (G1、G2)~4.8% (G3)<sup>[11]</sup>。不同研究表明, NEC G3小细胞型和非小细胞型在SSTR1、SSTR2a和SSTR2b表达上的差异有统计学意义<sup>[11]</sup>。SSTR PET/CT显像, 利用<sup>68</sup>Ga标记的生长抑素类似物, 可以特异性地结合不同SSTR亚型, 是评价SSTR在NEN中表达状态的主要方法, 可以提高诊断灵敏度, 及早发现转移性肿瘤<sup>[12]</sup>。

此外, 用<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对糖代谢状况进行分析, 可以克服组织病理分级中可能存在的缺陷。通常低分化高分级者糖代谢旺盛, SSTR显像多为阴性; 高分化低分级者糖代谢不增加, SSTR显像多为阳性。这为NEN的治疗提供了一种系统的疗效评价方法, 有利于外科手术, 生长抑素类似物、肽受体放射性核素治疗, 依维莫司和舒尼替尼等靶向治疗, 或化疗等<sup>[13]</sup>各种治疗方案的抉择与及时更改。

NEN中的BBR表达增强<sup>[14]</sup>。研究发现了一种蛙皮素类似物BZH3<sup>[15]</sup>, 它至少与以下3种受体亚型结合: BBR1 (神经介素B)、BBR2 (胃泌素释放肽) 和BBR3。<sup>68</sup>Ga-BZH3受体结合强度表明, BBR在NEN中的表达高于 $\alpha$ v $\beta$ 3整合蛋白<sup>[16]</sup>。由于<sup>68</sup>Ga-BZH3摄取量高, 在NEN

诊断中具有潜在的作用。内源性高胰岛素血症的最常见原因是胰岛素瘤, 其表达GLP-1R, 因此可用SPECT/CT用配体 [Lys<sup>40</sup> (AHX-DOTA-<sup>111</sup>In) NH<sub>2</sub>] exendin-4、[Lys<sup>40</sup> (AHX-DTPA-<sup>111</sup>In) NH<sub>2</sub>] exendin-4或 [Lys<sup>40</sup> (AHX-HYNIC-<sup>99m</sup>Tc/EDDA) NH<sub>2</sub>] exendin-4对胰岛素瘤进行定位, 具有很高的灵敏度 ( $\geq$ 95%)<sup>[17-19]</sup>。<sup>44</sup>Sc<sup>[19]</sup>和<sup>64</sup>Cu<sup>[20]</sup>由于较长的半衰期 (用于治疗前剂量测量), 且由回旋加速器生产 (有利于大规模生产), 有替代<sup>68</sup>Ga进行PET/CT显像的可能。肿瘤基因组学和蛋白质组学的进步, 可以分析肿瘤表型的定性和定量特征, 从而为放射诊断学和治疗学提供方向。

## 3 NEN的治疗策略 (以GEP-NEN为例)

GEP-NEN治疗策略取决于肿瘤是否可切除。可切除者首选手术; 不可切除者, 预后和治疗策略将按照Ki-67指数进行分类, 分为GEP-NET或GEP-NEC, 分别进行相应处理。

系统性地应用生长抑素类似物 (如奥曲肽和兰雷肽)、链脲佐菌素、肽受体放射性核素疗法 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT), 以及依维莫司 (everolimus) 和舒尼替尼 (sunitinib) 等几种不同药物, 可提高无法切除的GEP-NET患者的生存率<sup>[21]</sup>。对于GEP-NET的G1和G2阶段, 一线疗法是生长抑素类似物, 有效且相对安全。生长抑素类似物可模拟内源性生长抑素, 与SSTR2结合, 通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 途径介导抗增殖信号。两项RCT发现, 生长抑素类似物能够控制肿瘤的增殖。PRRT利用一种类似机制, 用<sup>90</sup>Y或<sup>177</sup>Lu标记生长抑素类似物, 进行位点放射治疗, 有效率可达50%~70%<sup>[21-24]</sup>。链脲佐菌素是一种典型的细胞毒剂, 在啮齿动物模型中显示对胰岛细胞具有特异性毒性, 它通过GLUT2被选择性地转运到胰岛细胞中, 自20世纪80年代起就被用于治疗胰岛细胞肿瘤 (如GEP-NET)。依维莫司是一种针对mTOR-AKT通路信号的mTOR抑制剂, 这些信号在NEN中是活跃的<sup>[25]</sup>。舒尼替尼为

一种多靶向治疗制剂, 其靶点包括血管内皮细胞生长因子受体1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、c-kit、Flt-3和RET, 可以提高无进展生存期和总生存率<sup>[26-28]</sup>。上述这些治疗对GEP-NET的有效率低于30%, 因此急需开发这些肿瘤标志物, 以达到更好的药物反应。

治疗GEP-NEC还没有完善的规范, RCT基本上是针对GEP-NET进行的。然而, 基于GEP-NEC与小细胞肺癌的组织学相似性, 可按小细胞肺癌的治疗指南来治疗。这些策略包括采用联合化疗方案, 如顺铂或卡铂联合依托泊苷或依立替康。在几项研究中, 这种组合显示出较好的反应率, 为40%~60%, 但最终大多数患者发展为难治性, 中位生存期只有15~19个月。此外, 目前还没有建立有证据的二线化疗, 拓扑替康、替莫唑胺、紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨和吉西他滨等二线疗法的反应率均较低, 为0%~20%<sup>[29]</sup>。虽然GEP-NEC增殖旺盛, 比GEP-NET更具有放射敏感性, 但放射治疗的疗效很低。因此, 急需通过识别验证得到更敏感和特异的生物标志物, 发展新的治疗策略, 从而获得更好的预后。

#### 4 展望

NEN在起源、形态结构、功能、分子特征、类型、部位特异性、侵袭性及对治疗的反应等方面均存在差异。今后, 需要通过临床诊断、基因分析及功能影像学方面的技术进步, 进一步识别NEN的分子靶标, 从而加深对这些疾病的生物学认识, 为诊断和治疗带来新的希望。

#### [参考文献]

- [1] ITO T, IGARASHI H, NAKAMURA K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(1): 58-64.
- [2] FRAENKEL M, KIM M, FAGGIANO A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3): 153-163.
- [3] GUSTAFSSON B I, KIDD M, MODLIN I M. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system [J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(1): 1-12.
- [4] SCHIMMACK S, SVEJDA B, LAWRENCE B, et al. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2011, 396(3): 273-298.
- [5] VOLANTE M, BRIZZI M P, FAGGIANO A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohisto-chemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy [J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(11): 1172-1182.
- [6] KONUKIEWITZ B, SCHLITZER A M, JESINGHAUS M, et al. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki-67-index above 20 [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(4): 587-598.
- [7] SCHONHOFF S E, GIEL-MOLONEY M, LEITER A B. Minireview: development and differentiation of gut endocrine cells [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(6): 2639-2644.
- [8] VAN EEDEN S, OFFERHAUS G J. Historical, current and future perspectives on gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors [J]. *Virchows Arch*, 2006, 448(1): 1-6.
- [9] HERMANN G, KONUKIEWITZ B, SCHMITT A, et al. Hormonally defined pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors differ in their transcription factor signatures: expression of ISL1, PDX1, NGN3, and CDX2 [J]. *Virchows Arch*, 2011, 459(2): 147-154.
- [10] NIESER M, HENOPP T, BRIX J, et al. Loss of chromosome 18 in neuroendocrine tumors of the small intestine: the enigma remains [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(3): 302-312.
- [11] HANKUS J, TOMASZEWSKA R. Neuroendocrine neoplasms and somatostatin receptor subtypes expression [J]. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2016, 19(2): 111-117.
- [12] DEPPEN S A, LIU E, BLUME J D, et al. Safety and efficacy of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(5): 708-714.
- [13] EZZIDDIN S, ADLER L, SABET A, et al. Prognostic stratification of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms by <sup>18</sup>F-FDG PET: feasibility of a metabolic grading system [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(8): 1260-1266.
- [14] BODEI L, FERONE D, GRANA C M, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors [J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(4): 360-369.
- [15] CHENG C, PAN L, DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS A, et al. Comparison between <sup>68</sup>Ga-bombesin (<sup>68</sup>Ga-BZH3) and the cRGD tetramer <sup>68</sup>Ga-RGD4 studies in an experimental nude rat model with a neuroendocrine pancreatic tumor cell line [J]. *EJNMMI Res*, 2011, 1: 34.

- [ 16 ] BAUM R P, KULKARNI H R, MÜLLER D, et al. First-in-human study demonstrating tumor-angiogenesis by PET/CT imaging with <sup>68</sup>Ga-NODAGA-THERANOST, a high-affinity peptidomimetic for αvβ3 integrin receptor targeting [ J ] . *Cancer Biother Radiopharm*, 2015, 30(4): 152-159.
- [ 17 ] CHRIST E, WILD D, EDERER S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study [ J ] . *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(2): 115-122.
- [ 18 ] CHRIST E, WILD D, FORRER F, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(11): 4398-4405.
- [ 19 ] ROESCH F. Scandium-44: benefits of a long-lived PET radionuclide available from the <sup>44</sup>Ti/<sup>44</sup>Sc generator system [ J ] . *Curr Radiopharm*, 2012, 5(3): 187-201.
- [ 20 ] PFEIFER A, KNIGGE U, MORTENSEN J, et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using <sup>64</sup>Cu-DOTATATE: first-in-humans study [ J ] . *J Nucl Med*, 2012, 53(8): 1207-1015.
- [ 21 ] STROSBURG J, EL-HADDAD G, WOLIN E, et al. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors [ J ] . *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135.
- [ 22 ] RINKE A, WITTENBERG M, SCHADE-BRITTINGER C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotidelar in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival [ J ] . *Neuroendocrinology*, 2017, 104(1): 26-32.
- [ 23 ] CAPLIN M E, PAVEL M, RUSZNIEWSKI P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1556-1557.
- [ 24 ] RINKE A, WITTENBERG M, SCHADE-BRITTINGER C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival [ J ] . *Neuroendocrinology*, 2017, 104(1): 26-32.
- [ 25 ] SCARPA A, CHANG D K, NONES K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours [ J ] . *Nature*, 2017, 543(7643): 65-71.
- [ 26 ] RAYMOND E, DAHAN L, RAOUL J L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 501-513.
- [ 27 ] JENSEN R T, DELLE FAVE G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors [ J ] . *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 564-565.
- [ 28 ] MIZUNO Y, KUDO A, AKASHI T, et al. Sunitinib shrinks NET-G3 pancreatic neuroendocrine neoplasms [ J ] . *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018. [ Epub ahead of print ] .
- [ 29 ] JANSON E T, 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.

(收稿日期: 2018-02-05 修回日期: 2018-05-06)