

多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.16

胃肠胰神经内分泌肿瘤多学科综合治疗协作组 诊疗模式专家共识

中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会

中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会

中图分类号 R6 文献标志码 A

【关键词】 胃肠胰神经内分泌肿瘤;多学科综合治疗协作组;专家共识

Keywords gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm; multidisciplinary team; expert consensus

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于胚胎的神经内分泌细胞、具有神经内分泌标记物和可以产生多肽的肿瘤,可以发生在人体任何部位,其中以胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NENs)最常见,占有NENs的65%~75%^[1]。GEP-NENs在诊断和治疗中仍然存在着很多争议。单一治疗手段已经无法给病人带来最大获益。多学科综合治疗协作组(MDT)诊疗模式对于推动和规范GEP-NENs的诊疗具有重要意义。

1 GEP-NENs 诊疗现状

手术治疗是达到根治效果的主要手段,目的是减少肿瘤负荷、改善症状、提高生活质量^[2-3]。不论是局限性肿瘤还是转移性肿瘤,完整切除肿瘤是目标,对于不能实现完全切除的肿瘤,减瘤性手术对于缓解肿瘤负荷以及改善临床症状仍具有积极意义。对于局限于黏膜及黏膜下层的胃肠神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)可以取得良好的疗效,治疗方式目前主要有内镜下黏膜切除术(EMR)和内镜黏膜下剥离术(ESD),均具有良好的安全性和有效性,较高的肿瘤完整切除率^[4-5]。内镜治疗的原则为无淋巴结转移或淋巴结转移风险极低,使用内镜技术可以完整切除。对于术后病理学检查证实为切缘阳性或者具有高危因素的病人,应及时追加根治性外科手术。局部治疗主要用于控制肝转移灶,降低肿瘤负荷,减少激素分泌。临床上主要在控制全身病灶的前提下或者配合外科治疗使用,但是具体的适应证和治疗时机把握主要来自于医生的临床经验,缺乏前瞻性研究,并且对于局部治疗是否可以延长生存期目前也尚无定论。化疗主要用于转移性GEP-NENs的术后辅助治疗以及无法手术切除的局部晚期及转移性GEP-NENs的全身治

疗。常用药物主要有卡培他滨、5-FU、铂类、达卡巴嗪、替莫唑胺、链脲霉素等^[6]。链脲霉素联合5-FU和(或)表阿霉素是治疗晚期G1/G2 pNENs的标准一线治疗方案^[7],但是对GI-NENs的治疗效果仍缺乏大型临床数据的报道。对于转移性G3 GEP-NENs的病人,铂类为基础的化疗方案,尤其是联合依托泊苷是首选的治疗方案^[8]。二线治疗没有很好的推荐方案,方案的选择主要来自于一些小样本的数据或者临床经验。此外,对于无症状的、肿瘤负荷较低同时疾病稳定的病人,可考虑每3~12个月进行肿瘤标记物和影像学密切随访,直至疾病明显进展,而不推荐进行全身化疗。

多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼可显著提高晚期pNENs病人的无进展生存期和总生存期^[9];哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂依维莫司对于转移性pNENs具有较好的耐受性和安全性^[10]。目前,两者均推荐用于无法切除的局部晚期或转移性G1/G2 pNENs的治疗。但是在G3pNENs和GI-NENs的应用价值还有待进一步的研究证实。生物治疗主要包括SSA(醋酸奥曲肽微球和兰瑞肽)和干扰素- α (IFN- α)。SSA是功能性GEP-NETs的标准治疗^[11]。IFN- α 主要在病人对于SSA不能耐受时的治疗,通常用于二线及以上治疗。

2 GEP-NENs MDT实施

2.1 MDT模式的意义

GEP-NETs的治疗需要综合考虑肿瘤的功能、病理学分级、原发部位、肿瘤负荷、奥曲肽受体状态、肿瘤的生长速度等。此外,在GEP-NETs的诊断、内科治疗、外科治疗以及局部治疗领域中,仍然存在着很多争议,许多治疗手段缺乏循证医学证据的支持。

MDT模式的实施可以整合医疗资源,提高诊断率,同时避免单一治疗手段带来的局限性,为病人提供规范化和全程化的临床诊断和治疗,改善病人预后,提高病人的生活质量^[12]。

通信作者:戴广海, E-mail: daigh301@vip.sina.com; 陈凛,
E-mail: chenlinbj@vip.sina.com

2.2 MDT学科及人员组成 基本成员需要包括:诊断类(如病理科、核医学科、影像科等);内科治疗类(如肿瘤内科、消化内科等);外科治疗类(如普通外科、肝胆外科、肿瘤外科等);局部治疗类(介入治疗科、内镜科等);卫生管理类。MDT组织者需要依据本次讨论病例邀请具有相应领域的副主任及以上医师参加,具有相应的临床经验。

2.3 MDT材料准备 完整的病例资料是MDT得以正确施行的基础。对于GEP-NETs需要提供包括实验室检查,影像学资料和完整的治疗过程在内的全部病例资料。此外,对于可能影响治疗决策的相关检查,均应建议病人在MDT施行前进一步完善。

2.4 MDT诊疗策略

2.4.1 初诊为局限期GEP-NETs的病例 局限期GEP-NETs是以手术为主的治疗,MDT讨论重点:(1)是否可以采取内镜下治疗。(2)明确病理学分级以及相关的病理学特征。(3)是否可以施行手术以及手术切除的范围以及具体方式。(4)术后是否继续内科治疗以及对于不能施行手术的病人提供具体的全身治疗方案。(5)可能施行的局部治疗措施。

2.4.1.1 胃神经内分泌肿瘤 (gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs) 1型g-NENs可选择内镜下切除,而肿瘤浸润超过黏膜下层、EMR术后切缘阳性、存在远处转移、淋巴结转移或者G3的病人,应当行根治性手术联合淋巴结清扫。对于2型g-NENs,目前推荐行局部切除术,无须进行淋巴结清扫。3型g-NENs主要依据胃癌的处理模式进行手术^[13]。

2.4.1.2 胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs) 胰岛素瘤以及直径 ≤ 2 cm的无功能性pNENs,可考虑行肿瘤摘除术或局部切除术^[18],在有条件的中心可以考虑行腹腔镜手术;直径 > 2 cm或有恶性倾向的pNENs,无论是否有功能,均应行手术切除,手术方式需要由MDT讨论制定^[14]。

2.4.1.3 十二指肠神经内分泌肿瘤(duodenal neuroendocrine neoplasms, d-NENs) 局限于黏膜层及黏膜下层的d-NENs是内镜下治疗的适应证;直径 > 2 cm或存在淋巴结转移的肿瘤,应手术切除;壶腹周围NENs,应在胰十二指肠切除术后合并周围淋巴结清扫。

2.4.1.4 空回肠NENs 根治性切除+淋巴结清扫为首选的治疗方式。

2.4.1.5 阑尾NENs 手术方式包括单纯阑尾切除以及右半结肠切除术:(1)直径 < 1 cm的肿瘤行单纯阑尾切除即可,但对于极少数位于根部且未完整切除、侵犯系膜 > 3 mm的肿瘤,可考虑行右半结肠切除术。(2)直径 > 2 cm的NENs建议行右半结肠切除术。(3)对于1~2 cm之间的肿瘤,尤其当肿瘤位于阑尾根部(特别是R1切除)、侵犯系膜 > 3 mm、血管受侵及G2的病人建议行右半结肠切除术。

2.4.1.6 结直肠NENs 手术适应证以及手术方式同结直肠腺癌。直径 < 2 cm的病变主要采取内镜下治疗和局部切除的方式;而直径 ≥ 2 cm、可能存在淋巴结转移、或者侵

犯临近组织的T3/T4以及G3则应参考结直肠腺癌制定手术方案。

2.4.2 初诊为伴有肝转移GEP-NETs病例 控制肿瘤生长是治疗目标^[15]。MDT讨论重点:(1)综合评估病人肿瘤状态,决定病人采取积极治疗还是随访观察。(2)评估原发灶和转移灶是否可以接受手术治疗以及采取何种手术方式。(3)对于失去手术机会或无法耐受手术治疗的病人,MDT须制定个体化全程化的综合治疗措施。

2.4.2.1 手术治疗 治疗原则是:对于单纯的肝脏转移、病理分级为G1/G2、评估可以达根治性切除的病人,首先考虑完整切除原发灶及转移灶^[16];对于无法达到根治性切除的病人,需要综合考虑肿瘤的功能状态,采取姑息性手术或者手术切除联合局部治疗等方式^[17]。

2.4.2.2 药物治疗 主要用于无法手术以及非根治性手术的肝转移GEP-NETs病人,主要包括化疗、靶向治疗、生物治疗;奥曲肽受体介导的放射性核素治疗。对于该类病人并没有统一的治疗规范,主要取决于MDT的经验。

2.4.3 复发性GEP-NETs病例 MDT讨论重点主要在于是否可以施行转化治疗,治疗药物的选择以及治疗时机的控制。目前,对于局部复发、孤立的远处转移GEP-NETs病人,在经过治疗后转为可切除病灶,如果病人体力状况允许,均可以考虑手术切除。

2.4.4 初诊为终末期GEP-NETs病例 控制症状和延长生存是治疗目标,是以非手术治疗为主的综合治疗^[18]。整体治疗原则为:(1)G1/G2无症状、肿瘤负荷较低且疾病稳定的病人,主要采取观察或者SSA治疗。(2)G1/G2合并肝脏转移的病人,可以采取针对肝转移灶的局部治疗,需要经过MDT讨论。(3)G1/G2没有合并肝脏转移的pNETs病人,一线治疗主要采用SSA或者链脲霉素联合5-FU和(或)表阿霉素治疗,舒尼替尼和依维莫司主要用于不能耐受化疗或者与化疗联合应用,二线治疗或后续治疗策略目前主要来自临床经验以及小样本临床数据,需要MDT讨论制定。(4)G1/G2没有合并肝脏转移的G1-NETs病人,化疗和靶向治疗均不敏感,主要采取生物治疗。(5)G3 GEP-NETs是一类高度异质性的肿瘤,主要采取以铂类为基础的化疗方案。现有研究表明,不同类型的肿瘤在药物疗效以及预后方面均有明显差别,制定治疗方案时需要综合考虑其肿瘤形态和分化程度以及Ki-67指数^[19]。

《胃肠胰神经内分泌肿瘤多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识》

参加讨论者(依姓氏汉语拼音排序):蔡军,曹君,陈凛,陈亚进,戴广海,何裕隆,李国新,千年松,乔治,申占龙,沈琳,苏向前,孙益红,田利国,田孝东,汪学非,郝洪庆,邢加迪,徐皓,徐建波,徐泽宽,杨尹默,叶颖江,余江,余佩武,张忠涛,赵永亮,周军

执笔者:戴广海,千年松

(下转66页)

- 价值[J]. 中国实用外科杂志,2016,36(3):272-277.
- [13] 项楠,方驰华. 三维可视化指导肝段切除联合胆道硬镜治疗复杂肝胆管结石[J]. 中华外科杂志,2015,53(5):335-339.
- [14] Ye X, Ni K, Zhou X, et al. Laparoscopic versus open left hemihepatectomy for hepatolithiasis [J]. J Surg Res,2015,199(2):402-406.
- [15] 中国医师协会外科医师分会微创外科医师专业委员会. 腹腔镜治疗肝胆管结石的专家共识(2013版)[J]. 中华消化外科杂志,2013,12(1):1-5.
- [16] 方驰华,刘文璞,范应方,等. 三维可视化技术指导经硬镜靶向碎石治疗肝胆管结石[J]. 中华外科杂志,2014,52(2):117-121.
- [17] Wang P, Sun B, Huang B, et al. Comparison between percutaneous transhepatic rigid cholangioscopic lithotripsy and conventional percutaneous transhepatic cholangioscopic surgery for hepatolithiasis treatment [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech,2016,26(1):54-59.
- [18] Kow AW, Wang B, Wong D, et al. Using percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy for intrahepatic calculus in hostile abdomen [J]. Surgeon,2011,9(2):88-94.
- [19] 廖彩仙,周杰,杨定华,等. 肝胆管结石合并胆汁性肝硬化和门静脉高压症的外科治疗[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2015,1:24-26.
- [20] Fang CH, Li X F, Li Z, et al. Application of a medical image processing system in liver transplantation [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2010,9(4):370-375.
- [21] 顾劲扬,夏强. 肝移植时代肝胆管结石的外科治疗[J]. 中国实用外科杂志,2016,36(3):302-304,315.
- (2016-12-01收稿)

(上接47页)

参考文献

- [1] Oberg K. Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology [J]. Tumor, 2010, 96(5):797-801.
- [2] Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors [J]. Ann Oncol, 2010, 21(suppl 7):vii72-80.
- [3] Frilling A, Modlin IM, Kidd DM, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1):e8-21.
- [4] Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas [J]. Pancreas, 2010, 39(6):735-752.
- [5] 孟曼,令狐恩强,卢忠生,等. 直肠神经内分泌肿瘤内镜下诊治153例分析[J]. 解放军医学院报,2014,35(6):558-560.
- [6] CSCO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[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9):815-833.
- [7] Han JA, Stuan K, Eade CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(24):2963-2968.
- [8] Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors [J]. Neuroendocrinology, 2009, 90(2):214-219.
- [9] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumor [J]. N Engl J Med, 2011, 364(6):501-513.
- [10] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors [J]. N Engl J Med, 2011, 364:514-523.
- [11] Rinke A, Muller HH, 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: a report from the PROMID Study Group [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28):4656-4663.
- [12] Tamagno G, Sheahan K, Skehan SJ, et al. Initial impact of a systematic multidisciplinary approach on the management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor [J]. Endocrine, 2013, 44(2):504-509.
- [13] 刘丹,沈琳,陆明. 胃神经内分泌肿瘤的诊治[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(6):549-554.
- [14] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(12):1117-1119.
- [15] Modlin IM, Moss SF, Chung DC, et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(18):1282-1289.
- [16] Guettier JM, Kam A, Chang R. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4):1074-1080.
- [17] Yo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis results from an international multi-institutional analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12):3129-3136.
- [18] Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(16):1855-1863.
- [19] 陆明. 胃肠道神经内分泌癌(WHO G3)的异质性和个体化治疗[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(11):16-19.
- (2016-10-15收稿)