



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.012
China Journal of General Surgery, 2023, 32(9):1387-1395.

· 文献综述 ·

胰腺神经内分泌肿瘤的非手术诊疗进展

张梓桐^{1,2}, 詹峰^{1,3}

(1. 南京医科大学无锡医学中心宜兴分中心, 江苏 宜兴 214200; 2. 南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210000; 3. 江苏省宜兴市人民医院肝胆胰外科, 江苏 宜兴 214200)

摘要

胰腺神经内分泌肿瘤 (pNET) 是一种较为罕见的、具有高度异质性的内分泌肿瘤, 占胰腺恶性肿瘤的约 9.9%。然而由于其早期症状隐匿, 多数患者临床就诊时已出现远处转移。因此, 早发现、早干预尤为重要。目前, 手术切除依然是治愈 pNET 的唯一方式, 传统治疗方式如放、化疗虽然可以有效杀伤肿瘤细胞提高患者生存期, 但是其治疗效果始终不如人意。近年来, 随着一些新治疗方式如靶向治疗、免疫治疗、表观遗传药物治疗等手段的出现, 让许多无法手术且对传统治疗方法不敏感的患者从中获益。笔者围绕 pNET 近年诊断、非手术治疗方面的研究进展展开综述。

关键词

胰腺肿瘤; 神经内分泌瘤/诊断; 神经内分泌瘤/治疗; 综述
中图分类号: R735.9

Advances in non-surgical diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors

ZHANG Zitong^{1,2}, ZHAN Feng^{1,3}

(1. Nanjing Medical University Wuxi Medical Center Yixing Branch Center, Yixing, Jiangsu 214200, China; 2. Nanjing Medical University First School of Clinical Medicine, Nanjing 210000, China; 3. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Yixing People's Hospital, Yixing, Jiangsu 214200, China)

Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are a relatively rare and highly heterogeneous type of neuroendocrine tumors, accounting for approximately 9.9% of malignant pancreatic tumors. However, due to their subtle early symptoms, most patients are diagnosed when distant metastases have already occurred. Therefore, early detection and intervention are particularly important. Currently, surgical resection remains the only curative option for pNETs. Although traditional treatment modalities such as radiation and chemotherapy can effectively kill tumor cells and improve patient survival, their treatment outcomes have always been unsatisfactory. In recent years, the emergence of new treatment modalities such as targeted therapy, immunotherapy, epigenetic drugs, and other approaches has benefited many patients who are not eligible for surgery and are insensitive to traditional treatment methods. Here, the authors discuss recent advances in the diagnosis and non-surgical treatment of pNETs.

基金项目: 江苏省无锡市卫健委科研基金资助项目 (Q202027); 江苏省宜兴市卫健委面上基金资助项目 (2022-14)。

收稿日期: 2023-06-20; 修订日期: 2023-07-24。

作者简介: 张梓桐, 南京医科大学第一临床医学院本科生, 主要从事肝胆胰方面的研究。

通信作者: 詹峰, Email: fengcoco.2008@163.com

Key words Pancreatic Neoplasms; Neuroendocrine Tumors/diag; Neuroendocrine Tumors/ther; Review

CLC number: R735.9

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine tumors, pNET) 是一种起源于胰腺胰岛细胞的恶性肿瘤, 是常见的神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NET) 类型。pNET 在所有原发性胰腺肿瘤中仅占 3%^[1], 但是随着诊断检验技术的进步, 近年来诊断为 pNET 的人数明显增加。目前主要通过影像学辅助病理学来完成 pNET 的诊断。手术切除依然是目前根治肿瘤的唯一方式, 其他常用的治疗方法包括化疗、肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)、免疫+靶向药物, 但是治疗效果依然不如人意, 因此亟需开发出更多新型治疗方式来提高患者的生存时间以及生存质量。本文将围绕 pNET 近年来诊断和非手术治疗方面的研究进展作一综述。

1 分期

关于 pNET 的分期, 现国际上有 ENETS 和 AJCC 2017 年第八版分期^[2-3]。但是两种分期方法在临床上均出现了各种问题。对于 ENETS 分期: (1) I 期的风险比 (hazard ratio, HR) 和 II 期相似, 甚至在一些研究中还略高于 II 期^[4]。(2) Rindi 及其团队^[5]指出, ENETS 分类标准下的 IIIB 患者的 HR 低于 IIIA (I 期作为参考: IIIA 的 HR 为 108.2, 而 IIIB 阶

段的 HR 为 40.5)。在 AJCC 分期中 III 期被定义为腹腔干或肠系膜上动脉肿瘤 (不能切除的肿瘤) 不伴有远处转移。然而, 与胰腺癌相反, pNET 往往不伴有腹腔或肠系膜血管的侵犯。Rindi 等^[5]使用多中心数据库分析显示, 只有 5.3% (48/903) 患有 AJCC III 期 pNET。在大型单中心数据库分析中, 只有 4% (18/425) 的 pNET 患者有 AJCC III 期肿瘤。综合以上两种分期方式的不足之处, 学者^[2]提出了改良分期标准 (mENETS) 从而更加适应临床实践 (表 1)。

2 诊断

2.1 临床诊断

80%~90% 的 pNET 患者早期无明显症状。出现明显不适选择就医时肿瘤多已经发生转移^[6]。因此, 早期诊断具有重要的意义。pNET 分为功能性肿瘤 (functional pancreatic neuroendocrine neoplasms, F-pNET) 和非功能性肿瘤 (non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms, NF-pNET)^[3]。对于 F-pNET, 激素的分泌有助于早期诊断。NF-pNET 患者多无症状, 临床发现较晚, 因此预后通常比 F-pNET 要差, 表 2 列举了功能性 F-pNET 的临床诊断标准^[3, 7]。

表 1 mENETS 分期
Table 1 mENETS staging

分期	T	N	M
IA	T1(局限于胰腺内, <2 cm)	N0(无区域性淋巴结转移)	M0(无远处转移)
IB	T2(局限于胰腺内, 2~4 cm)	N0	M0
IIA	T3(>4 cm 或侵犯十二指肠、胆总管)	N0	M0
IIB	T1~T3	N1(有区域性淋巴结转移)	M0
III	T4(侵犯周围的结构)	任何 N	M0
IV	任何 T	任何 N	M1(有远处转移)

表 2 F-pNET 诊断标准
Table 2 Diagnostic standard of F-pNETs

疾病	诊断
胰岛素瘤	(1) 72 h 禁食试验; (2) 血浆胰岛素和 C 肽; (3) 血浆胰岛素原
胃泌素瘤	(1) 空腹血清胃泌素; (2) 胃 pH 测定; (3) 分泌素试验; (4) 基础酸输出量
血管活性肠肽瘤	空腹血清中胃泌素 > 1 000 ng/L

2.2 实验室诊断

生物标志物在肿瘤早期诊断中具有重要意义。嗜铬粒蛋白(chromogranin A, CgA)由神经元和神经内分泌细胞分泌,可用于诊断、判断预后以及术后复发监测。高浓度CgA常预示着不良预后,更高的复发率和肝转移率^[3,8]。其敏感度和特异度分别为60%~100%和70%~100%^[8]。然而肝硬化、胰腺炎和使用质子泵抑制剂后^[9]可出现CgA的假阳性。因此不能仅靠CgA来诊断pNET^[8]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是另一种生物标志物,虽然敏感度较低,但是CgA/NSE基线的抬高通常预示着较低的分化程度和更短的无进展生存期,可以作为治疗效果的预测指标^[9]。此外,死亡结构域相关蛋白(death domain associate protein, DAXX)浓度的增加和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的活跃也可能提示pNET的发生^[10]。

一种mRNA基因组生物标志物(NETest)在pNET的诊断和预测治疗效果方面展现出较大的潜力^[11],其准确度(96%~97%)远高于CgA,还可以避免CgA的假阳性。

2.3 影像学诊断

常用的影像学诊断方法有计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance image, MRI)、常规体表超声、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、正电子发射计算机断层显像技术(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)^[12]。

pNET诊断的首选影像学检查是增强CT扫描,可发现富血供病灶。虽然CT对pNET的诊断准确率可以达到80%,但是对弥散性的微小病灶,敏感度仍较差^[8]。

MRI对体积较小肿瘤(直径<2 cm)的检出敏感度最高并且对pNET的淋巴结转移有一定预测价值。当联合使用肝胆特异对比剂可进一步提高对肝脏转移灶的检出率^[13]。MRI典型影像学特征为胰管受到挤压变形而呈现“绕道征”^[14]。

常规经体表超声检查不易发现pNET原发灶,但是对转移灶的诊断敏感度和特异度较高^[15]。

EUS检查对较小肿瘤的诊断准确性较高^[13]可以检测到直径0.5 cm的微小病灶,EUS对pNET检测

的敏感度约为87%~97%,特异度约为98%^[15]。EUS引导下的细针穿刺(EUS-FNA)可以获得病理学样本,为肿瘤的诊断提供直接证据。还可以详细评估肿瘤深度和其与周围组织的毗邻关系以及是否存在淋巴结转移^[15],为能否手术及方案的选择提供指导。但是考虑到肿瘤的高度异质性,不同部位肿瘤细胞的分级会有不同,因此需要多次穿刺评估分级^[16]。EUS还可以用于功能性pNET的治疗,可以通过局部注射细胞毒性药物来达到控制激素分泌过剩而出现的症状。

PET/CT:生长抑素受体(SSTR)家族有5大类,分别标序为1~5^[17]。pNET高度表达SSTR2和SSTR5,这些受体可以特异性地以生长抑素肽类似物(DOTATOC/DOTATATE)为靶标,该类似物可以螯合到PET/CT的放射性同位素(如⁶⁸Ga)上进行成像诊断,或者螯合到发射β射线的放射性同位素¹⁷⁷Lu上用于治疗。目前用于放射性核素显像的放射性核素主要有⁶⁸Ga-DOTA-TATE和¹⁸F-FDG。(1)⁶⁸Ga-DOTA-TATE:大约有80%的pNET表面高度表达SSTR^[18],⁶⁸Ga-DOTA-TATE对于生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA)受体具有高度亲和性,因此可以通过SSTR显像(somatostatin receptor imaging, SRI)显像,有较高的准确度。⁶⁸Ga标记四氮杂环十二烷四乙酸肽类物质可用于未知原发性pNET检测,转移性pNET和pNET分期/再分期^[19-20]。(2)¹⁸F-FDG:主要用于G3级的pNET,胰腺神经内分泌癌(pNEC),^{[68}Ga]Ga-DOTA-SSA阴性的CT病变(有些pNET细胞表面不或者较少表达SSTR),以及快速进展的病例^[20]。

2.4 病理学诊断

病理学诊断中Ki-67与核分裂象两项指标最具有参考价值,表3是世界卫生组织2017/2019版本关于pNET的分级。然而,Ki-67值和核分裂象不会总保持一致,此类情况一般采用分级较高的结果^[21]。

表3 世界卫生组织2017/2019版本分级
Table 3 Classification of WHO 2017/2019 version

分级	核分裂象(个/2 mm ²)	Ki-67(%)	分化程度
NET-G1级	<2	≤2	好
NET-G2级	2~20	3~20	好
NET-G3级	>20	>20	好
NEC-G3级	>20	>20	差

3 非手术治疗

3.1 分子靶向治疗

靶向治疗具有针对性强、对其他细胞伤害性小的特点。在pNET细胞中，血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor, PDGFR），血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）等表达上调，从而促进肿瘤生长。

舒尼替尼（sunitinib）和依维莫司（everolimus）分别是目前唯一被FDA和EMA批准用于治疗pNET的TKI和mTOR抑制剂。通常被用于SSTR阳性G1和G2级pNET继SSAs之后的二线治疗方案。两者对于G3级的pNET治疗有效性还需进一步验证，但通常不建议用于pNET的治疗^[22]。肿瘤细胞对于依维莫司耐药性的产生是限制其疗效的重要原因。有研究指出（NCT02294006）二甲双胍和SSAs可以克服耐药性的产生，联合使用或许可以提高治疗效果。

此外，索凡替尼（surufatinib）^[23]已在国内注册用于pNET、胰外NET治疗。其对于甲状腺癌、胆管癌等一些其他实体瘤的作用仍在研究阶段。作为一种多靶点的药物，索凡替尼可以作用于VEGFR1、2、3，成纤维细胞生长因子受体1（fibroblast growth factor receptor, FGFR）和集落刺激因子1受体（colony stimulating factor-1 receptor, CSF-1R），这些赋予了其抗血管生成和抗肿瘤免疫逃逸的双重作用，有一项安慰剂作为对照的研究^[24]表明，对于G2级以上的患者，索凡替尼可以延长无进展生存5.4个月。此外，一项针对进展期不可切除的胰外NET的盲、多中心III期临床试验（NCT02588170）^[25]表明，在之前接受两种或两种以下全身治疗的患者中，接受索凡替尼和安慰剂治疗的患者中位无进展生存期分别是9.2个月 vs. 3.8个月。表4列举了一些临床上用于pNET的靶向药物^[26]。

目前，MET受体和CD47受到较多的关注^[2]。MET原癌基因可导致PI3K和RAS/MEK通路的活化从而促进肿瘤增殖，CD47分子则和肿瘤细胞的免疫逃逸有关^[22]。卡博替尼是一种治疗甲状腺髓样癌的多受体酪氨酸激酶抑制剂，可以选择性优先作用于MET受体；CD47阻断剂也被证明可以促进淋巴细胞对肿瘤的杀伤。抗CD47单抗和抗CD20药

物利妥昔单抗已被证明可有效抑制非霍奇金淋巴瘤^[27]。

受体介导的放射性核素治疗如PRRT通过使用^[177Lu]Lu-DOTATATE来达到局部治疗的效果。PRRT针对SSTR阳性的pNET患者，推荐用于G1、G2、G3级pNET继SSAs和化疗之后的三线治疗方案^[11]。但是PRRT和依维莫司，舒尼替尼的治疗顺序选择存在较大争议，需要具体结合临床做出选择。此外，目前有初步实验证据表明，PRRT联合CAPTEM可以提高对肿瘤的疗效^[28]。

表4 临床上用于pNET的靶向药物
Table 4 Targeted drugs clinically used for pNETs

药物	靶受体	客观缓解率 (%)	无进展生存期(月)
舒尼替尼	VEGFR1~3、CSF-1R、c-kit	9.3	11.4
索凡替尼	VEGFR1~3、FGFR-1、CSF-1R	19	10.9
帕唑帕尼	VEGFR1~3、FGFR-1、FGFR-3	17	无
乐伐替尼	VEGFR1~3、FGFR1-4、c-kit	16.3	15.5
卡博替尼	VEGFR1~3、MET、c-kit	15	21.8

3.2 生长抑素类似物 (somatostatin analogues, SSAs)

SSAs的抗分泌作用可以用于治疗功能性pNET产生的激素综合征，SSAs联合PRRT可用于治疗PRRT之后出现的激素紊乱症状的控制^[11]；而抗增殖作用则可用于抑制肿瘤生长。SSAs是G1/G2、Ki-67<10%、生长抑素受体（SSTR）阳性和生长缓慢的pNET患者的一线治疗方案^[11]。多数pNET患者体内都检测到SSTR的过表达，目前SSAs药物^[29]如奥曲肽（octreotide）和兰瑞肽（lanreotide）已被用于进展期pNET的治疗^[20]。

此外，为了进一步研究SSAs对Ki-67≥10%的pNET是否也发挥抗肿瘤效果，一项多中心回顾性研究^[30]分析了Ki-67为10%~35%的高分化pNET接受一线长效SSAs治疗效果。他们观察到SSAs依然表现出了较高的抗增殖活性，但在具有高级别（G3）和肝肿瘤负荷>25%的pNET中效果有限。

此外，需要注意肿瘤细胞对生长抑素类似物耐药性的问题，一旦出现，将大大降低患者无进展生存期^[31]。一些临床前研究观察到DNA甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰酶抑制剂可以上调pNET细胞系中SSTR2的表达，这可能是克服SSAs耐药性的一种选择，但临床研究缺乏进展需要进一步验证^[32]。

3.3 免疫治疗

当下最常用的免疫检查点抑制剂 (checkpoint inhibitor, CPI) 靶点有细胞程序化死亡-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1), 细胞程序化死亡受体 1 (programmed cell death 1, PD1) 以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 (CTLA-4) 的抗体^[33-34]。在高度分化且伴有肝转移的 pNET 细胞中, 常会发现 PD-L1 的高度表达, 表明 PD-L1 的表达可以有效帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的调控^[35]。

目前有关免疫治疗的联合治疗手段有 3 种: (1) CPI 的单药治疗; (2) CPI 的双重治疗; (3) CPI 和细胞毒治疗 (CTX) 的联合治疗。对于 G1、G2 级的肿瘤, 一般 CPI 的单药治疗就可以得到理想的效果, 但是对于晚期的 pNET, 第三种治疗方式效果最佳, 但是不能忽视细胞毒性所带来的副作用^[36]。表 5 和表 6 分别列举了处于临床试验阶段的单药治疗和 CPI 联合药物治疗方案。

表 5 处于临床试验阶段的单药治疗方案
Table 5 Ongoing clinical trials of monotherapy

干预措施	肿瘤分期	NCT号	中位无进展生存 (月)	中位总生存期 (月)	反应率 (%)
派纳武单抗	PD-L1 阳性、分化良好的 pNET	NCT02054806	5.6	21.1	12
	进展期肿瘤(包括 NET)	NCT02628067	4.1	无	3.7
斯巴达珠单抗	分化良好的胃肠道胰腺 NET 和分化较差的胃肠道	NCT02955096	无	无	3
	胰腺 NEC				4.8
特瑞普利单抗	不可切除的进展期 NET(Ki-67>10%)	NCT03167853	3.8	9.1(PD-L1>10%) 7.2(PD-L1<10%)	50(PD-L1 ≥10%) 10.7(PD-L1 <10%)
阿维单抗	NEC-G3级+NET-G3级	NCT03352934	无	4.2	无

表 6 处于临床试验阶段的 CPI 联合药物治疗方案
Table 6 Ongoing clinical trails of CPIs combined with other drugs

干预措施	肿瘤分期	NCT号	中位无进展生存期 (月)	中位总生存期 (月)	反应率 (%)
阿替利珠单抗+贝伐单抗	G1/2级 pNET+胰外 NET	NCT03074513	19.6(pNET) 14.9(胰外 NET)	无	20(pNET) 15(胰外 NET)
伊匹单抗+纳武单抗	任何级别的胰外 NET	NCT02834013	6	11	无
	进展期 NET	NCT02923934	4.8	14.8	24
度伐利尤单抗+曲美木单抗	晚期胃肠 G1/2级、胰腺 G1/2级和胃 肠胰腺 G3级 NET	NCT03095274	无	9	0 胃肠道 G1 26.3 胰腺 G1 29.1 胃肠胰腺 G3

抗血管生成药物通过抑制各种血管生成异常增生免疫过程来增强抗肿瘤免疫力^[37]。因此, 当与免疫治疗相结合时, 抗血管生成药物可能产生更好的临床结果。此外, VEGFR 家族中 VEGFR2 和

VEGFR3 分别与 PD-1 和 PD-L1 存在关联, 这也是两类药物联合治疗的生物学基础。表 7 是一些处于临床试验阶段的 ICI+ 抗血管生成药物联合治疗方案^[37]。

表 7 处于临床试验阶段的 CPI + 抗血管生成药物联合治疗方案
Table 7 Ongoing clinical trials of CPIs combined with antiangiogenic drugs

干预措施	条件	NCT号	试验阶段	观察终点
舒凡替尼+特瑞普利单抗	进展期 NEC	NCT05015621	3	总生存率
安罗替尼+派安普利单抗	G1/2级晚期 NET	NCT04207463	2	客观缓解率
卡博替尼+阿替利珠单抗	G3级进展期 NET+NEC	NCT04400474	2	客观缓解率
苹果酸卡博替尼+纳武单抗, 伊匹单抗	进展期分化较差的 NET 和 NEC	NCT04079712	2	客观缓解率
贝伐单抗+阿替利珠单抗	G1/2级进展期 NET	NCT03074513	2	客观缓解率

3.4 CAR-T治疗

鉴于 SSTRs 特异性表达于 pNET 细胞膜表面以及 SSAs 和放射性标记的 SSAs 在晚期 pNET 治疗中的效果, Mandriani 及其团队^[38]培育了直接靶向 SSTRs 的 CAR-T 细胞, 包括与 SSTR2 和 SSTR5 有高度亲和力的两分子 SSA 奥曲肽以及共刺激分子 CD28。他们将 CAR-T 细胞与过表达 SSTR 1-5 不同人 NEN 细胞系, 即 BON1, QGP1 和 CM 共孵育。结果显示分别有 58%、53% 和 42% 的肿瘤细胞死亡。同时还评估了皮下移植抗 SSRT 的 CAR-T 在两种不同 SSTR 阳性 pNET 细胞系 (BON1 和 CM) 的小鼠治疗效果。小鼠被随机接受磷酸盐缓冲盐水, UTD T 细胞, 或抗 SSTR 的 CAR-T 细胞尾静脉注射。与用 UTD T 细胞或 PBS 处理的动物相比, 抗 SSTR 的 CAR-T 细胞处理的小鼠显示肿瘤生长的减少^[36]。

此外, 积极寻找新的 CAR-T 细胞的作用靶点可以提高对 pNET 的杀伤作用^[36]。为了达到这一目的, Feng 及其团队^[39]分离出一种可以选择性靶向 CDH17——一个广泛存在于胃肠道和胰腺 NET 细胞膜表面的黏附蛋白的纳米抗体 VHH1, 其可以通过 CDH17 依赖的方式来实现对肿瘤细胞的杀伤。通过向 NET 小鼠体内注射含有 CD28 和 4-1BB 共刺激结构域的 CDH17 CAR-T 细胞, 小鼠体内的肿瘤细胞明显减少, 42 d 后观察到了肿瘤的完全清除。值得一提的是, CDH17 CAR-T 细胞并不杀伤表达 CDH17 的正常小肠细胞, 这可能与 CDH17 仅定位于正常肠上皮细胞之间的紧密连接处无法被 T 细胞识别有关。

3.5 表观遗传药物

目前已上市的表观遗传药物主要分为两大类: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACi) 和 DNA 甲基转移酶抑制剂 (DNA methyl transferase inhibitor, DNMTi), 其中 DNMTi 包括: 阿扎胞苷, 地西他滨和瓜达西他滨, 它们通过促进抑癌基因的表达从而使肿瘤细胞双链 DNA 断裂造成细胞凋亡。在体外试验中, 阿扎胞苷对 NET 细胞系 BON1, H727 和 CNDT2.5 造成剂量依赖性的杀伤作用, 地西他滨则使 QGP1 细胞体积缩小^[40]。此外, 体外研究^[41]显示 HDACi 如曲古抑菌素 A、丁酸钠、丙戊酸和恩替诺特对 pNET 细胞系呈现出剂量依赖性抑制细胞生长。一些研究胃肠道胰腺 NET 中的 HDACi 以及与 mTOR 抑制剂 (依维莫司/埃米罗莫司) 或抗 PD-L1 免疫疗法组合

的其他临床试验正在进行。

对于上文所述对 PRRT 和 SSAs 治疗不敏感的患者, 有研究^[40]显示可能是由于 siRNA 对于 SSTR 表达的“沉默”作用有关, SSTR 相关基因上游 CpG 岛的甲基化或许可以提高 SSTR 蛋白的表达从而为 PRRT 和 SSAs 治疗提供靶点, 提高患者对治疗的敏感性。已有研究^[42]表明, 给予 NET 细胞系 DNMTi 药物 5-氮杂-2-脱氧胞苷和 HDACi 可以明显提高 SSTR 的表达。

3.6 病毒疗法/溶瘤病毒

作为一种新兴的治疗方法, 病毒疗法通过使用基因编辑的病毒靶向肿瘤细胞, 在不对周围正常细胞造成杀伤的同时杀灭肿瘤细胞。一种溶瘤腺病毒 Ad5 (CgA-E1A-miR122) 可以靶向 pNET 细胞从而在细胞体内繁殖并最终杀灭肿瘤细胞。为了提高病毒作用效率, Leja 及其团队^[43]将 Phe-Trp-Lys-Thr 环结合模体整合到 Ad5 纤维顶球中形成的 Ad5fk^{FWKT}可以靶向 SSTR 阳性 pNET 细胞。此外, 一些 DNA 病毒如 GLV-1 h68 可以依赖于牛痘病毒从而达到杀灭肿瘤的效果^[44]。

3.7 化疗

化疗对高级别、低分化、无法手术切除的肿瘤有着显著的作用。以铂类为主的化疗对于 Ki-67>55% 的患者有更好效果, 对于化疗不敏感的患者可进行手术治疗。

对于 G1、G2 级 pNET, 推荐使用替莫唑胺单药或卡培他滨+替莫唑胺 (CAPTEM 方案)^[24-45]; 亦可尝试以链脲霉素为基础的联合化疗方案^[34]。对于 G3 级 pNET, 可尝试替莫唑胺联合铂类作为一线治疗方案^[45]。此外, 卡培他滨+替莫唑胺治疗 Ki-67 指数在 10%~40% 之间患者的效果最为理想^[6]。对于伴有肝脏或者其他远处转移的 pNECs 而言, 建议采用顺铂/卡铂+依托泊苷作为一线治疗方案^[4, 22]。

对于 SSTR 阴性的患者, 由于 SSAs 和^[177Lu]¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗效果不佳, 因此无论肿瘤分期, 都推荐和 G3 级 pNET 一样的 CAPTEM 化疗方案联合依维莫司和舒尼替尼作为一线治疗方案^[24]。

此外, 不同 G3 级 pNET 患者对于基于铂类的化疗反应性存在较大差别。有研究发现, *Rb* 基因缺失和 *K-ras* 基因突变的患者对于化疗的反应性明显增高, 或许可以作为一种化疗疗效的预测因子^[46]。同时, 研究观察到替莫唑胺耐药性与 PI3K/

Akt/mTOR 途径的激活有关,抑制 PI3K/Akt/mTOR 途径可以增强替莫唑胺对肿瘤细胞的杀灭作用^[47]。

为了提高疗效,临床上通常会对联合两种或

以上的方法进行治疗,以下是一些处于试验阶段的联合治疗方法^[37](表8)。

表8 处于试验阶段的联合治疗方法

Table 8 Ongoing clinical trials of combination therapy

NCT号	条件	药物1	药物2	阶段	观察终点
NCT05048901	进展期NET	卡博替尼	兰瑞肽	1、2	无进展生存率
NCT04427787	局部不可切除或远处转移分化良好的NET	卡博替尼	兰瑞肽	2	客观缓解率、安全性
NCT04893785	进展期NET和Ki67<55%的大细胞性神经内分泌瘤(NEC)	卡博替尼	替莫唑胺	2	客观缓解率
NCT02230176	进展期pNET	舒尼替尼	177-Lu-DOTA-Tyr3-奥曲肽	2	无进展生存率
NCT03950609	G1/2级局部不可切除或者远处转移的NET	乐伐替尼	依维莫斯	2	客观反应率
NCT02820857	进展期NEC	贝伐珠单抗	FOLFIRI	2	6个月生存率
NCT04705519	进展期NEC	贝伐珠单抗	白蛋白结合型紫杉醇	2	总生存率
NCT01782443	G1/2级进展期NET	阿柏西普	奥曲肽LAR	2	无进展生存率
NCT04525638	G3级局部不可切除,复发或者转移的NET和NEC	纳武单抗	177-Lu-DOTATATE	2	客观缓解率
NCT03980925	G3级局部不可切除,复发或者转移的NET和NEC	纳武单抗	卡铂,依托泊苷	2	总生存率
NCT03728361	进展期NEC	纳武单抗	替莫唑胺	2	客观反应率
NCT03136005	进展期NEC	帕博利珠单抗	伊立替康,紫杉醇	2	客观缓解率
NCT03043664	G1/2级进展期NET	帕博利珠单抗	兰瑞肽	1、2	客观缓解率
NCT02489903	G3级进展期NET和NEC	RRx-001	以铂为基础的双重疗法	2	总生存率

4 总 结

目前对于pNET患者的治疗,可用于选择的治疗药物仍然较少,同时随着肿瘤细胞对一些药物耐药性的产生,如何选择有效的治疗措施也是一大难题。目前研究的主要方向主要有:(1)如何选择现有的药物进行联合治疗从而发挥药物的协同作用,降低肿瘤细胞对药物的耐药性同时尽可能减少药物联合所带来的毒性作用;(2)选择新的肿瘤治疗靶点开发新药物;(3)选择高敏感度的生物标志物来预测疗效并合理制定个性化治疗方案。这些问题的解决都需要未来医学工作者的不懈努力。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张梓桐主要负责资料收集和论文的撰写;詹峰主要负责对论文内容修改和审校。

参考文献

[1] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-

1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.

- [2] Luo G, Javed A, Strosberg JR, et al. Modified staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American joint committee on cancer and European neuroendocrine tumor society systems[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(3): 274-280. doi: 10.1200/JCO.2016.67.8193.
- [3] 吴文铭,陈洁,白春梅,等.中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020)[J]. *协和医学杂志*, 2021, 12(4): 460-480. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0481.
- Wu WM, Chen J, Bai CM, et al. The Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (2020) [J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2021, 12(4): 460-480. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0481.
- [4] Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, et al. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7798-7803. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0734.
- [5] Rindi G, Falconi M, Klersy C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(10): 764-777. doi: 10.1093/jnci/djs208.
- [6] Scott AT, Howe JR. Evaluation and management of neuroendocrine tumors of the pancreas[J]. *Surg Clin North Am*, 2019, 99(4): 793-814. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.014.
- [7] Magi L, Marasco M, Rinzivillo M, et al. Management of functional pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Curr Treat Options Oncol*,

- 2023, 24(7):725–741. doi: [10.1007/s11864-023-01085-0](https://doi.org/10.1007/s11864-023-01085-0).
- [8] Qiao XW, Qiu L, Chen YJ, et al. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas[J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14:64. doi: [10.1186/1472-6823-14-64](https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-64).
- [9] Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12):3741–3749. doi: [10.1210/jc.2011-0666](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0666).
- [10] Liu YM, Chen WC, Cui W, et al. Quantitative pretreatment CT parameters as predictors of tumor response of neuroendocrine tumor liver metastasis to transcatheter arterial bland embolization[J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(7/8): 697–704. doi: [10.1159/000504257](https://doi.org/10.1159/000504257).
- [11] Öberg K, Califano A, Strosberg JR, et al. A metaanalysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 202–212. doi: [10.1016/j.annonc.2019.11.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.003).
- [12] 石毅, 孙跃明, 苗毅, 等. 无功能胰腺神经内分泌瘤的诊断与外科治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(10):939–942. doi: [10.3969/j.issn.1005-6947.2007.10.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6947.2007.10.001).
- Shi Y, Sun YM, Miao Y, et al. Diagnosis and surgical treatment of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2007, 16(10):939–942. doi: [10.3969/j.issn.1005-6947.2007.10.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6947.2007.10.001).
- [13] Korse CM, Taal BG, Vincent A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrinreleasing peptide and cytokeratin fragments[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(5): 662–671. doi: [10.1016/j.ejca.2011.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.08.012).
- [14] 柯牧京, 李宜雄. 胰腺神经内分泌肿瘤诊断和治疗进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(9):1258–1263. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.019](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.019).
- Ke MJ, Li YX. Diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances[J]. *China Journal of General Surgery*, 2014, 23(9):1258–1263. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.019](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.019).
- [15] Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(9): 837–860. doi: [10.1080/14737140.2018.1496822](https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1496822).
- [16] Williams JK, Schwarz JL, Keutgen XM. Surgery for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: a narrative review[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(1):69–83. doi: [10.21037/hbsn-22-238](https://doi.org/10.21037/hbsn-22-238).
- [17] Pathania S, Pentikäinen OT, Singh PK. A holistic view on cKit in cancer: structure, signaling, pathophysiology and its inhibitors[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188631. doi: [10.1016/j.bbcan.2021.188631](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188631).
- [18] Zamora V, Cabanne A, Salanova R, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(3): 220–225. doi: [10.1016/j.dld.2009.07.018](https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.07.018).
- [19] AlHawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the American pancreatic association[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 291–304. doi: [10.1053/j.gastro.2013.11.004](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.004).
- [20] Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 146:56–73. doi: [10.1016/j.ejca.2021.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.008).
- [21] 张雅婧, 陈飞帆, 张艺译, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤的诊疗进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(7):925–928. doi: [10.3969/j.issn.1672-2159.2021.07.030](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2159.2021.07.030).
- Zhang YJ, Chen FF, Zhang YY, et al. Progress in diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2021, 26(7): 925–928. doi: [10.3969/j.issn.1672-2159.2021.07.030](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2159.2021.07.030).
- [22] 任思谦, 陈晴, 原春辉. 胰腺神经内分泌肿瘤合并肝转移的多学科治疗策略[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(7): 499–504. doi: [10.3760/cma.j.cn112139-20200310-00205](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20200310-00205).
- Ren SQ, Chen Q, Yuan CH. Treatment strategies of pancreatic neuroendocrine neoplasms with liver metastases[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2020, 58(7): 499–504. doi: [10.3760/cma.j.cn112139-20200310-00205](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20200310-00205).
- [23] 张艺璇, 陈洁. 抗血管生成靶向药物在胰腺神经内分泌肿瘤治疗中的应用及研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(9):1042–1047. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.002](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.002).
- Zhang YX, Chen J. Progress of application and research of targeted antiangiogenic drugs in treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *China Journal of General Surgery*, 2019, 28(9):1042–1047. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.002](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.002).
- [24] Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7):844–860. doi: [10.1016/j.annonc.2020.03.304](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304).
- [25] Xu J, Shen L, Zhou Z, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANETep): a randomised, doubleblind, placebocontrolled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11):1500–1512. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30496-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30496-4).
- [26] GarciaAlvarez A, Hernando Cubero J, Capdevila J. Drug development in neuroendocrine tumors: what is on the horizon?[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(5): 43. doi: [10.1007/s11864-021-00834-3](https://doi.org/10.1007/s11864-021-00834-3).

- [27] Que FG, Nagorney DM, Batts KP, et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas[J]. *Am J Surg*, 1995, 169(1): 36-43. doi: [10.1016/s0002-9610\(99\)80107-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80107-x).
- [28] Andreasi V, Muffatti F, Guarneri G, et al. Surgical principles in the management of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(6): 48. doi: [10.1007/s11864-020-00736-w](https://doi.org/10.1007/s11864-020-00736-w).
- [29] Krampitz GW, George BM, Willingham SB, et al. Identification of tumorigenic cells and therapeutic targets in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(16):4464-4469. doi: [10.1073/pnas.1600007113](https://doi.org/10.1073/pnas.1600007113).
- [30] Merola E, Alonso Gordoa T, Zhang PP, et al. Somatostatin analogs for pancreatic neuroendocrine tumors: any benefit when ki67 is \geq 10%? [J]. *Oncologist*, 2021, 26(4): 294-301. doi: [10.1002/onco.13633](https://doi.org/10.1002/onco.13633).
- [31] Reubi JC, Schonbrunn A. Illuminating somatostatin analog action at neuroendocrine tumor receptors[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(12):676-688. doi: [10.1016/j.tips.2013.10.001](https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.10.001).
- [32] Guenter RE, Aweda T, Carmona Matos DM, et al. Pulmonary carcinoid surface receptor modulation using histone deacetylase inhibitors[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 767. doi: [10.3390/cancers11060767](https://doi.org/10.3390/cancers11060767).
- [33] Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumors: past, present and future[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12):3049. doi: [10.3390/ijms20123049](https://doi.org/10.3390/ijms20123049).
- [34] Wynick D, Anderson JV, Williams SJ, et al. Resistance of metastatic pancreatic endocrine tumours after longterm treatment with the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995)[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989, 30(4): 385-388. doi: [10.1111/j.1365-2265.1989.tb00436.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1989.tb00436.x).
- [35] GarciaAlvarez A, Cubero JH, Capdevila J. What is the status of immunotherapy in neuroendocrine neoplasms?[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(4):451-461. doi: [10.1007/s11912-022-01235-x](https://doi.org/10.1007/s11912-022-01235-x).
- [36] Fanciulli G, Modica R, La Salvia A, et al. Immunotherapy of neuroendocrine neoplasms: any role for the chimeric antigen receptor T cells? [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(16): 3991. doi: [10.3390/cancers14163991](https://doi.org/10.3390/cancers14163991).
- [37] Xu S, Ye C, Chen R, et al. The landscape and clinical application of the tumor microenvironment in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(12):2911. doi: [10.3390/cancers14122911](https://doi.org/10.3390/cancers14122911).
- [38] Mandriani B, Pellè E, Mannavola F, et al. Development of antisomatostatin receptors CAR T cells for treatment of neuroendocrine tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(6): e004854. doi: [10.1136/jitc-2022-004854](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004854).
- [39] Feng ZJ, He X, Zhang XY, et al. Potent suppression of neuroendocrine tumors and gastrointestinal cancers by CDH17CAR T cells without toxicity to normal tissues[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(5):581-594. doi: [10.1038/s43018-022-00344-7](https://doi.org/10.1038/s43018-022-00344-7).
- [40] Crabtree JS. Epigenetic regulation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 901435. doi: [10.3389/fonc.2022.901435](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.901435).
- [41] Gagliano T, Brancolini C. Targeting histone deacetylases for combination therapies in neuroendocrine tumors[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(6):547-550. doi: [10.1038/s41417-020-00260-x](https://doi.org/10.1038/s41417-020-00260-x).
- [42] Klomp MJ, Dalm SU, de Jong M, et al. Epigenetic regulation of somatostatin and somatostatin receptors in neuroendocrine tumors and other types of cancer[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(3):495-510. doi: [10.1007/s11154-020-09607-z](https://doi.org/10.1007/s11154-020-09607-z).
- [43] Leja J, Yu D, Nilsson B, et al. Oncolytic adenovirus modified with somatostatin motifs for selective infection of neuroendocrine tumor cells[J]. *Gene Ther*, 2011, 18(11): 1052-1062. doi: [10.1038/gt.2011.54](https://doi.org/10.1038/gt.2011.54).
- [44] Kloker LD, Berchtold S, Smirnow I, et al. Oncolytic vaccinia virus GLV1h68 exhibits profound antitumoral activities in cell lines originating from neuroendocrine neoplasms[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):628. doi: [10.1186/s12885-020-07121-8](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07121-8).
- [45] Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review of serum biomarkers, staging, and management[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(19): 2305-2322. doi: [10.3748/wjg.v26.i19.2305](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2305).
- [46] Hijioka S, Hosoda W, Matsuo K, et al. Rb loss and KRAS mutation are predictors of the response to platinumbased chemotherapy in pancreatic neuroendocrine neoplasm with grade 3: a Japanese multicenter pancreatic NENG3 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16):4625-4632. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-3135](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3135).
- [47] Li YL, Cheng ZX, Yu FH, et al. Advances in medical treatment for pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(20):2163-2175. doi: [10.3748/wjg.v28.i20.2163](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i20.2163).

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:张梓桐,詹峰.胰腺神经内分泌肿瘤的非手术诊疗进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(9):1387-1395. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.012)

Cite this article as: Zhang ZT, Zhan F. Advances in non-surgical diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(9): 1387-1395. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.012)