



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.001  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.001  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(3):311-320.

· 述评 ·

## 胰腺神经内分泌肿瘤诊疗现状

何达, 宋彬

(中国人民解放军海军军医大学第一附属医院 肝胆胰脾外科, 上海 200433)



宋彬

### 摘要

神经内分泌肿瘤(NEN)是一种罕见的高异质性肿瘤,起源于肽能神经元和神经内分泌细胞,可发生在支气管、肺部和胃肠、胰腺等多种部位,我国以胰腺神经内分泌肿瘤(pNEN)最为多见,近几十年来发病率显著上升。笔者主要从pNEN的分级标准、诊断、治疗等方面对该疾病的最新诊疗研究现状进行介绍,以期为临床诊疗提供指导和参考。

### 关键词

胰腺肿瘤; 神经内分泌瘤; 综合疗法  
中图分类号: R735.9

## Current status of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms

HE Da, SONG Bin

(Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

### Abstract

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are rare and highly heterogeneous tumors originating from peptidergic neurons and neuroendocrine cells. They can occur in various sites such as bronchopulmonary and gastroenteropancreatic systems. Pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs) are the most common in our country, with a significant increase in incidence in recent decades. Here, the authors primarily discuss the latest research status on the classification, diagnosis, and treatment of pNENs, aiming to provide guidance and reference for clinical diagnosis and treatment.

### Key words

Pancreatic Neoplasms; Neuroendocrine Tumors; Combined Modality Therapy  
CLC number: R735.9

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN)是一类高异质性肿瘤,起源于肽能神经元

和神经内分泌细胞,具有表达神经内分泌标记物的能力。在过去很长时间, NEN一直被认为是一种罕见病,但随着人们生活方式的改变和健康意识的增强, NEN的发病率和检出率逐年升高, 1973—2012年,发病率增加了6.4倍,达到每年6.98/10万人<sup>[1]</sup>。由于其高异质性, NEN可发生在全身多处不同组织器官,包括胃肠道、肺部、支气管等。其中,胰腺是我国NEN最好发部位,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82073307)。

收稿日期: 2024-02-01; 修订日期: 2024-03-01。

作者简介: 宋彬, 中国人民解放军海军军医大学第一附属医院副主任医师, 主要从事肝胆胰脾外科临床方面的研究。

通信作者: 宋彬, Email: smmus@126.com

研究也相对更多。鉴于此，笔者结合中国人民解放军海军军医大学第一附属医院胰腺外科多年的诊治经验和国内外最新研究进展对胰腺神经内分泌肿瘤（pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNEN）的分级诊断与治疗策略进行介绍。

## 1 pNEN的分级标准

NEN的分级系统主要为世界卫生组织（WHO）病理分级与TNM分级两大类，两者均在经过多次校订后如今已趋于完善。

### 1.1 病理分级

2000年，WHO首次将NEN分为三类：高分化内分泌肿瘤（类癌）、低分化内分泌癌以及外分泌-内分泌混合性肿瘤。直到2010年，WHO取消了“类癌”的描述方式，采用“神经内分泌”以更好地描述该类肿瘤的细胞来源，并引入了更为广泛的胃肠胰神经内分泌肿瘤（gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NEN）分类系统，根据肿瘤的增殖指数Ki-67和有丝分裂计数将其分类为1、2级：神经内分泌瘤（neuroendocrine tumor, NET），3级：神经内分泌癌（neuroendocrine cancer, NEC）。此次分级系统综合了原有的组织病理学分级与TNM分级，肿瘤的转移播散程度也将影响肿瘤的最终评级<sup>[2]</sup>。

然而之后几年的研究发现该标准中对3级NEN的定义过于宽泛，有两组预后明显不同的NEN同时被分到了3级。2017年，WHO再次对该分级系统进行更新，进一步将3级NEN（Ki-67>20%）划分为分化良好的3级NET与分化差的NEC（表1）。另外，此次修订还重新定义了混合性腺神经内分泌癌，将这种具有非内分泌癌（主要是导管腺癌或腺泡细胞癌）和NEN合并成分的肿瘤称为混合性内分泌-非神经内分泌肿瘤（mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, MiNEN）。新概念的提出是因为学者们发现，并非所有MiNEN都是恶性程度很高的癌，少数MiNEN可能属于分化良好的肿瘤类别：内分泌成分可能为NET，非内分泌成分也可能不是腺癌，例如鳞状细胞癌或腺泡细胞癌<sup>[3]</sup>。这些改动首先应用于胰腺NEN且得到认可，并在2019年扩展到胃肠、胰腺NEN，并沿用至今。

表1 WHO 2017版NEN病理分级系统

Table 1 WHO 2017 edition histopathological grading system for NENs

分级	定义
分化良好NEN	
1级NET	有丝分裂计数<2个/10 HPF与Ki-67指数<3%
2级NET	有丝分裂计数2~20个/10 HPF或Ki-67指数3%~20%
3级NET	有丝分裂计数>20个/10 HPF或Ki-67指数>20%
分化差NEN	
NEC	有丝分裂计数>20个/10 HPF或Ki-67指数>20%

### 1.2 TNM分级

NEN的TNM分级标准由欧洲神经内分泌肿瘤学会（ENETS）于2006年首次提出。此后，Fischer等<sup>[4]</sup>对这种新分级标准进行了临床评价相关研究后，肯定了TNM分级的临床相关性。2007年，美国联合癌症委员会/国际癌症联盟（UICC/AJCC）指南第7版也提出了一套与ENETS分级系统类似的TNM分级系统。ENETS与UICC/AJCC两种分级系统的主要差别在于对T期的定义。AJCC第7版采用胰腺腺癌分期系统，强调肿瘤累及关键血管（T4）而非其他结构和淋巴结来定义III期；而ENETS分期系统将T4重新定义为累及任何邻近结构，III期重新定义为T4（IIIA）或局部淋巴结累及（IIIB）。

此后数年，对于ENETS与AJCC两种分级系统孰优孰劣的争论一直存在，并最终证明两者都存在缺陷。2017年，Luo团队<sup>[2]</sup>采用SEER数据库（n=2 529）和多中心研究队列（n=1 143）对ENETS和AJCC分期分类的应用进行分析，阐明了两种分级系统中各自的不足之处，并在此基础上提出了一种新的改良ENETS系统—mENETS，在保持ENETS系统TNM定义的情况下，采用了部分AJCC的分期定义。

而在之后公布的AJCC第8版中（表2），参考了mENETS系统，修订了之前的不合理之处，同步了ENETS系统的分期标准，取消了胰周软组织侵犯的标准，也主要根据大小进行分期，以区分良性NET<sup>[3]</sup>。新修订的分级系统还推荐增加了一个新的N2类别，定义为累及≥4枚局部区域淋巴结<sup>[5]</sup>。这也是目前推荐使用的TNM分级系统。

表2 NEN TNM分级系统 (AJCC第8版)  
Table2 TNM grading system for NENs (AJCC 8th)

分级	T	N	M
IA	T1(肿瘤大小<2 cm)	N0(无区域淋巴结转移)	M0(无远处转移)
IB	T2(肿瘤大小2~4 cm)	N0	M0
IIA	T3(肿瘤大小>4 cm或肿瘤侵犯十二指肠或胆管)	N0	M0
IIB	T1~T3	N1(1~3个区域淋巴结转移)	M0
III	任何T	N2(4个及以上区域淋巴结转移)	M0
	T4(肿瘤侵犯邻近器官或大血管壁)	任何N	M0
IV	任何T	任何N	M1(有远处转移)

## 2 pNEN的诊断

### 2.1 组织病理诊断

低级别NET(1、2级)细胞通常表现为类器官结构,有时也可能呈小骨、腺状、管泡状等形态;细胞核圆,胞质细粒状,染色质点缀呈经典的“盐和胡椒”形态。高级别NET(3级)的形态特征与低级别NET类似,主要区别在于其有更高的有丝分裂活性和增殖指数Ki-67。极少数情况下高级别NET不表现经典的“盐和胡椒”染色质,而表现出明显的核多形性、弥漫性浸润和坏死,与NEC难以区分,这就是为什么在具有高级特征的NEN中可能需要辅助鉴别的原因。

### 2.2 生物标志物

**2.2.1 嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)** CgA是目前NEN最常用的生物标志物,是一种在神经内分泌细胞中发现的糖蛋白,早在30年前作为生物标志物被引入,特异度为10%~35%,敏感度为32%~92%。CgA在萎缩性胃炎、肾功能不全、动脉高压、应用质子泵抑制剂等多种情况下可能出现假阳性升高,不建议作为筛查工具,而可用于治疗反应和诊断后的监测。先前研究<sup>[6]</sup>表明,CgA与肿瘤大小和预后相关,但现在认为这一观点存在争议。

**2.2.2 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)** 5-HIAA是一种血清素代谢的产物,可在血浆和尿液中检出。该类标志物对类癌综合征患者尤其敏感,尿5-HIAA升高对存在类癌综合征的NEN的敏感度为70%,特异度为90%~100%;然而,在没有类癌综合征的情况下,该生物标志物的敏感度低至35%<sup>[6]</sup>。

**2.2.3 胰岛素瘤相关蛋白1(insulinoma associated protein 1, INSM1)** INSM1是一种新发现的神经内分泌标志物,与传统神经内分泌标志物突触素、嗜铬蛋白A和CD56相比,特异度更高(95.7% vs. 86.0%、

87.3%、86.0%),但敏感度较低(80.9% vs. 99.1%、88.0%、95.3%)<sup>[7]</sup>。

鉴于传统单分析物标志物的各种局限性,近年来学者研究了多分析物的方法来提高生物标志物的准确性并与组织表达相关,其中以神经内分泌基因转录分析(NETest)技术最为成熟。NETest利用聚合酶链反应(PCR)检测了51个NEN的转录组特征,是首个NEN液体活检。目前已有多项研究<sup>[8-10]</sup>证明,NETest相比传统单分析物标志物更具优势,具有较高的敏感度(>95%)和特异度(>90%)<sup>[11]</sup>,且不受质子泵抑制剂影响。尽管如此,NETest仍不推荐用作筛查工具,有研究<sup>[12]</sup>将诊断为GEP-NEN的患者与健康人群进行比较,发现NETest的特异度低于CgA(56%~72% vs. 83%),且与肿瘤分级无关。而除此之外,NETest在识别早期疾病进展、评估治疗反应和评估手术切除是否完全方面的应用还是大有前景<sup>[13]</sup>。

### 2.3 常规影像诊断

常规影像主要是计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI),对于GEP-NEN的定位、表征和分期诊断十分重要。其中多期CT静脉造影有助于提高诊断率,因为NEN原发灶与转移灶都表现为血管增生,于动脉晚期强化明显;而MRI对肝脏、胰腺等部位的病变更为敏感,因此在诊断pNEN与肝转移时更为适用。

此方向较新的进展是关于利用钆塞酸二钠(一种肝胆排泄造影剂)增强MRI评估GEP-NEN肝转移<sup>[14-16]</sup>,其在增强MRI弥散加权期和肝胆期对NEN肝转移的诊断率最高,敏感度为86%,特异度为94%<sup>[16]</sup>。这些研究表明这类肝脏靶向造影剂增强MRI在评估肝转移的NEN时具有优势。

### 2.4 分子影像诊断

生长抑素受体闪烁成像自20世纪以来就已被

用于评估 GEP-NEN，早期人们使用  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide 与  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC 放射性标记生长抑素类似物 (somatostatin analogue, SSA)，而近年来开发了更多诸如  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC 和  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE 的 GEP-NEN 示踪剂。2016 年的两项研究<sup>[17-18]</sup>证明了  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE 相比  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide 在原发灶与转移灶的鉴别上都更具优势，并改变了 33%~36% 的 GEP-NEN 患者的治疗方法。除此之外，2021 年一项针对 GEP-NEN 的研究<sup>[19]</sup>还前瞻性地比较了 PET/MRI 采用  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC 和 PET/CT 采用  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC 的效果，证明了前者在对所有病变的检测中均优于后者。

除了 SSA 外， $^{18}\text{F}$ -FDG 这类葡萄糖类似物成像同样重要。 $^{18}\text{F}$ -FDG 能显示肿瘤中葡萄糖转运体的水平，与肿瘤分级直接相关，相关研究<sup>[20-22]</sup>表明， $^{18}\text{F}$ -FDG 摄取程度可用于区分 1 级/2 级和 3 级肿瘤，且与预后密切相关。

与生长抑素受体闪烁成像相比，低级别 NEN (1、2 级) 表达高水平的生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR)，代谢活性较低，因此，SSA 在低级别 NEN 的功能成像方面优于  $^{18}\text{F}$ -FDG。高级别 NEN (3 级) 和 NEC 倾向于具有更高的葡萄糖代谢率和较低的 SSTR 表达。因此， $^{18}\text{F}$ -FDG 在高级别 NEN 的功能成像方面优于 SSA。

## 2.5 内镜诊断

内镜超声 (endoscopic ultrasonography, EUS) 用于评估胃肠道肿瘤，包括 GEP-NEN 已有几十年的历史。EUS 的优势在于能清晰显示胃肠道与邻近组织器官的结构层次与组织学特征，是食管、胃、十二指肠、胰腺和直肠 NEN 局部期的首选诊断方法，尤其对于 pNEN 的检出率可达 86%，准确率达 98%。除此之外，EUS 还能通过细针抽吸抽取组织进行细胞学和分子分析，并为不适合手术的患者放置射频消融探头。2021 年的一项研究<sup>[23]</sup>比较了 EUS-FNA (细针抽吸) 和 EUS-FNB (细针穿刺活检) 的诊断准确性，发现 EUS-FNB 对胰腺 NEN 的诊断可能优于 EUS-FNA，与手术标本中增殖指数 Ki-67 有更好的相关性。

## 3 pNEN 的治疗方案

pNEN 患者具有临床表现多样化、个体差异大的特点，其治疗策略也因肿瘤的病理分级、临床分期、肿瘤负荷、有无功能等而不同。

### 3.1 药物治疗

**3.1.1 SAA** 超过 90% 的高分化 pNEN 表达 SSTR，因此使用 SSA 治疗对 pNEN 足够有效。SSA 是目前控制激素症状的一线药，临床上主要使用两种长效 SSA：长效奥曲肽和兰瑞肽。两种药物对 SSTR 2 型和 SSTR 5 型均有较强的亲和力，其半衰期比皮下给药的标准奥曲肽长，且无反弹性高分泌<sup>[24]</sup>。相关研究已证明 SSA 对控制症状的有效性[兰瑞肽治疗后 74.2% (61.9%~92.8%) GEP-NET 患者症状缓解<sup>[24]</sup>]，且对 pNEN 的增殖也有抑制作用[奥曲肽组比对照组中位无进展生存期 (progression free survival, PFS): 14.3 个月 vs. 6.0 个月,  $HR=0.3$ ,  $P<0.0001$ <sup>[25]</sup>]。另有一项前瞻性 II 期研究<sup>[26]</sup>表示，中肠和胰腺 NEN 在标准剂量兰瑞肽治疗进展后将兰瑞肽增量，可以分别再获得 8.3 个月和 5.6 个月的中位 PFS，Ki-67 $\leq 10\%$  者获益最大，且增量后的不良反应与标准治疗类似。

以往认为，SSA 仅适用于低级别 NET (1、2 级)，然而，近年来多项研究<sup>[27-28]</sup>支持将 SSA 应用于 SSTR 阳性 3 级 NET (中位 PFS: 4~8 个月)。北美神经内分泌肿瘤学会 (NANETS)<sup>[29]</sup>认为，在生物学良好的 3 级 NET 患者中，SSA 治疗作为肿瘤控制的初始一线治疗是合理的。

**3.1.2 干扰素 (interferon, IFN)** IFN 的作用与 SSA 类似，但激素症状控制效果更差，耐受性有限，副作用也更严重，包括流感样症状、疲劳、抑郁、骨髓抑制、甲状腺功能减退和肝毒性。因此 IFN 目前仅作为二线药物，在针对难治性类癌综合征时可与 SSA 联合用药。

**3.1.3 靶向药物** GEP-NEN 的靶向药物主要是针对胃肠道产生的各种生长因子，以及这些因子和其他因子的表达受体。目前常用的靶向药物包括：血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (the mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 等。

VEGF 抑制剂代表药物为贝伐珠单抗。目前资料<sup>[30]</sup>表明，VEGF 抑制剂在各种恶性肿瘤中高表达是一个负面的预后因素，表现在与微血管密度增加、转移发生率增加、肿瘤进展以及中位 PFS 缩短有关，因此这类药物对恶性肿瘤普遍可用，包括 NEN。

mTOR 抑制剂代表药物为依维莫司,可抑制 mTOR 在 pNEN 细胞中受到胰岛素样生长因子-1 刺激后发挥的增殖作用。在 RADIANT-3 试验<sup>[31]</sup>中,依维莫司组晚期胰腺 NET 患者中位 PFS 明显延长(11.0 个月 vs. 4.6 个月,  $HR=0.35$ ); RADIANT-4 试验<sup>[32]</sup>中,与对照组相比,依维莫司组晚期无功能胃肠道和肺部 NET 患者的中位 PFS 同样延长(3.9 个月 vs. 11 个月,  $HR=0.48$ )。

TKI 代表药物为舒尼替尼与索凡替尼,其中舒尼替尼为经典药物,而索凡替尼为新型药物。多项研究证明了 TKI 的抗肿瘤作用,其中一项 III 期临床试验<sup>[33]</sup>中显示,舒尼替尼显著延长中位 PFS(11.4 个月 vs. 5.5 个月,  $HR=0.42$ ,  $P<0.001$ );另一项针对索凡替尼的 III 期临床试验<sup>[34]</sup>显示,索凡替尼组 PFS 同样延长(13.9 个月 vs. 4.6 个月,  $HR=0.34$ ,  $P<0.0001$ )且客观缓解率(objective remission rate, ORR)显著提升(19% vs. 2%,  $P=0.0021$ ),并在大部分亚组中都表现出优势,证明了索凡替尼的良好疗效,并取得靶向药物里最高 ORR 达 19%。

靶向药物目前仅用于分期较晚,病程较晚的患者,由于尚缺乏有效的生物标志物来指导用药原则,故临床上主要结合患者的基础疾病以及药物的不良反应来反向选择个体化用药。

**3.1.4 化疗** 对于低级别 NET,大多数化疗方案的治疗效果有限,不推荐优先选择,仅在肿瘤负荷大,快速进展, Ki-67 指数水平较高( $>15%$ ), SSTR 阴性且其他方案均失败情况下才谨慎考虑。以链脲霉素(STZ)为基础的化疗方案被认为是目前最有效的选择,其次可选择 CAPTEM(卡培他滨联合替莫唑胺)或 FOLFOX(氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂)。

而对于 3 级 NET,目前尚无统一标准,铂类药物的疗效受到肿瘤分化程度的影响,对 Ki-67 $<55%$ 的 NET 敏感度较低(ORR 为 15%),而对 Ki-67 $\geq 55%$ 的 NET 敏感度更高(ORR 为 42%)<sup>[35-37]</sup>。因此,对 Ki-67 $<55%$ 的 3 级 NET 患者,铂类为主的传统化疗不做优先考虑,可参考 1/2 级 NET,推荐替莫唑胺为主的化疗方案;而对 Ki-67 $\geq 55%$ 的 3 级 NET,可参考 NEC 的化疗方案。研究<sup>[29]</sup>表明,对于发生转移的 3 级 NET,以铂为基础的化疗药物有适度的活性,有效率 0~38% 不等, PFS 2.6~8.9 个月不等; CAPTEM 被证明同样有效,缓解率为 12%~38%, PFS 为 6.7~15 个月。

NEC 患者预后极差,仅有少部分可以行手术局部切除者, ENETS 认为可以考虑辅助化疗<sup>[38]</sup>;其余不可切除的 NEC 患者,强烈考虑进行全身化疗。以铂类药物为主的联合用药被认为是一线化疗方案<sup>[24]</sup>,顺铂或卡铂联合依泊苷治疗晚期 NEC 的 ORR 为 30.8%~63.2%,中位总生存期为 8.9~12.5 个月<sup>[39-40]</sup>。有相关临床试验<sup>[41]</sup>显示 CAPTEM 对 NEC 也有效果,该试验将铂类联合依托泊苷与 CAPTEM 在 3 级 NET 与 NEC 患者中的疗效进行比较,显示两者间没有显著差异。

### 3.2 肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)

PRRT 是一种专门针对表达 SSTR 肿瘤细胞的全身放疗,选用放射性标记 SSA<sup>[42]</sup>。近几年的研究<sup>[43-46]</sup>显示, PRRT 对 3 级 NET 有一定疗效,有效率为 35%~42%, PFS 为 9~14 个月。基于共识,在影像学显示高 SSTR 表达的 3 级 NET 患者中考虑 PRRT 是合理的<sup>[29]</sup>。PRRT 的主要作用是缓解症状与抑制肿瘤进展,但效果有限,所以 PRRT 治疗一般只作为二线或三线治疗方案,或者作为其他药物无效或不适合手术者的备选方案。

### 3.3 免疫治疗

近年来,各类免疫治疗已在多种癌症亚型上取得显著成功,但对 GEP-NEN 的应用尚处于探索阶段,现有的研究<sup>[47-49]</sup>结果得出的有效率都整体偏低,尚未被推荐为首选方案。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)的单药治疗在多项研究中普遍反映出很低的有效率,相比而言,双重 ICI 治疗在面对高级别 GEP-NEN 时表现出更好的疗效,多项关于伊匹单抗联合纳武单抗的研究试验显示,其 ORR 在 9.1%~31%<sup>[50-55]</sup>,且可能对化疗后进展的侵袭性 NEC 具有治疗作用<sup>[51]</sup>,但其抗肿瘤活性有待进一步验证<sup>[56]</sup>。

ICI 联合靶向抗血管生成药物对化疗不耐受或难治性肿瘤患者来说是一个全新的选择,两者之间的协同作用可促进健康组织血管生成并增强抗肿瘤免疫<sup>[57]</sup>,并且还可通过 VEGF 的负调控支持 ICI 的疗效。MD 安德森癌症中心公布的试验结果显示,该治疗方案对 pNEN 的 ORR 为 20%, PFS 为 14.9 个月<sup>[58]</sup>。

ICI 联合化疗的治疗方案也正在研究中, NICE-NEC 研究<sup>[59-60]</sup>首次评估了一线化疗加 ICI 治疗

3级NEN的疗效,具体为纳武单抗联合顺铂或卡铂治疗,初步研究结果显示这两种组合具有相对有希望的治疗作用,ORR为54.1%,中位PFS为5.7个月。

恶性肿瘤表现出显著的肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)浸润、高PD-L1表达、潜在的遗传易感性和活跃的抗肿瘤免疫反应,通常被视为“热肿瘤”的标志,更容易接受免疫治疗<sup>[61]</sup>。而有临床试验结果显示,包括pNEC在内的多种NEC均表现TIL高度浸润<sup>[62]</sup>,且可能与NEN分级呈正相关<sup>[63]</sup>,表明低分化的NEC更容易从免疫治疗获益。将“冷肿瘤”(中低水平TIL浸润和PD-L1表达的NEN)转化为“热肿瘤”从而提高免疫治疗疗效,可能成为免疫治疗新的突破口。目前关于改变“冷肿瘤”低免疫状态的机制包括刺激T细胞启动(注射新表位癌症疫苗)、加速T细胞扩增(应用白细胞介素15)以及诱导T细胞募集(通过使用表观遗传调节剂和趋化因子)等<sup>[64]</sup>,其对于治疗GEP-NEN的可行性有待进一步研究。

### 3.4 手术治疗

手术切除一直以来都是pNEN的首选治疗方案,尤其对于低级别与良性的肿瘤,在没有远处转移或广泛侵犯的情况下,通常是可以手术切除并治愈的。

**3.4.1 对于功能性pNEN(functional pNEN, F-pNEN)**除了肿瘤引起的一般临床症状外,F-pNEN导致的激素分泌失调还会引起相应的内分泌综合征。同时考虑到部分F-pNEN仍存在较大的恶性潜能,因此ENETS和NANETS的指南建议,如果可能的话,所有局限性F-pNEN患者,无论肿瘤大小,都应优先考虑手术切除。

**3.4.2 非功能性pNEN(nonfunctional pNEN, NF-pNEN)**需要对肿瘤进行综合评估以判断是否可手术切除,包括肿瘤分期、原发灶可切除性评估、转移灶可切除性评估,以及肿瘤大小分级等。

(1)局限期NF-pNEN的手术治疗:肿瘤>2 cm者,通常建议采取积极手术方法。由于现有资料支持其具有较高的淋巴结转移风险(22%~50%),且分化普遍较差,所以手术方式应为标准的根治性切除术加淋巴结清扫。对于肿瘤<1 cm者,很少发生转移且一般生长缓慢,通常建议随访观察。对于1~2 cm大小的肿瘤,如果为局限性高级别NF-pNEN(3级),可积极考虑根治性切除。个别Ki-67中等分级、转

移风险高,或者在观察期间变大的肿瘤,可以选择手术切除。但大多数情况来说,这种大小的肿瘤通常是低级别的,且淋巴结转移的风险较低(<2 cm的1级pNET中有3%、2级pNET中有16%发生淋巴结转移<sup>[65]</sup>),再考虑到胰腺手术本身的风险和切除后内外分泌功能不全的风险,随访观察可能是更合理的选择。一项系统性综述对5项回顾性研究<sup>[66]</sup>(共540例患者)的结果做出整理,表明对于<2 cm的NF-pNET,观察是一种可接受的替代手术切除的方法。另一项来自荷兰胰腺癌研究小组的前瞻性队列研究<sup>[67]</sup>中,89%<2 cm的NF-pNET患者在中位随访期17个月内没有肿瘤进展。但也有部分研究者支持切除<2 cm的肿瘤,因为即使肿瘤<2 cm,其恶变的风险也会随着肿瘤增大而增加:与肿瘤尺寸<1.5 cm的患者相比,尺寸为1.5~2 cm的患者有更高的淋巴结转移发生率(17.9% vs. 8.7%),更高的Ki-67指数(Ki-67>3%: 35.9% vs. 18.8%),更差的肿瘤分级(2级: 29.2% vs. 13.9%),和更高的复发风险(8.0% vs. 4.5%)<sup>[68]</sup>。综上,NANETS指南建议,1~2 cm大小的NF-pNET的治疗应根据多种因素进行个体化选择,包括年龄、并发症、肿瘤的Ki-67与分级、解剖位置等,并进行长期随访。(2)进展期/转移性NF-pNEN的手术治疗:对1、2级NF-pNET,若原发灶评估可切除,应力争根治性手术。若肿瘤累及邻近器官或组织,在评估通过的情况下可行原发灶联合受累器官或组织的扩大切除,否则可考虑减瘤手术。若肿瘤伴发肝转移,则应视原发灶的可切除性及肝转移灶的分型制定手术方案,考虑肝减瘤术或联合介入治疗。少数进展期的3级NF-pNET生物学行为相对良好,存在根治性手术的可能,应力争手术切除。但大多数情况下,这种高级别病变通常会快速进展转移(中位PFS仅为2~4个月),这时需根据病变具体情况与综合评估手术价值以决定最终治疗方案。NCCN指南2021.3版中新提出了两个概念,将3级pNET分为了良好的生物学的肿瘤(Ki-67<55%、生长缓慢、基于SSR的PET成像阳性)与不利的生物学的肿瘤(Ki-67≥55%、生长较快、基于SSR的PET成像阴性),并据此提供了不同的治疗方案:对于良好的生物学的3级pNET,部分情况下有切除的可能,可根据情况切除原发灶与转移灶,并在术后定期监测;如评估不可切除,首选SSA药物治疗与临床试验,或靶向药物与化疗等全身治疗,

并定期监测;对于不可切除但相关症状与肿瘤负荷较轻者,可通过短间隔随访扫描进行观察。对于不利的生物学的3级pNET,这类肿瘤一般不可切除,首选临床试验,其次可选择全身治疗(靶向药物+化疗)或局部治疗[经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)、消融、立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)等],并进行定期监测。而对于pNEC,若评估可切除,则可在手术切除后行辅助化疗或单独化疗;若不可切除则选择化疗,发生转移者可在化疗后尝试免疫治疗。

### 3.5 pNEN肝转移的治疗

pNEN诊断时超过60%的患者存在肝转移,同时大部分pNEN患者的死因都为广泛肝转移引起的肝功能衰竭。对于评估可切除的pNEN原发灶和肝转移灶,应力争手术切除;当原发灶不可切除时,应避免手术切除转移灶;而当肝转移灶无法切除时,对于原发灶是否切除仍存在争议<sup>[69]</sup>。

**3.5.1 肝减瘤术** 由于pNEN生长较为缓慢,即使发生广泛转移,也可采用肝脏减瘤术以降低手术风险并维持肝脏功能<sup>[25]</sup>。一般来说,只有当能切除90%肝转移灶时,才建议尝试减瘤手术。但最近的研究数据显示,如果能够实现至少70%的肝转移灶切除,临床也是获益的,包括延长生存期和提高生化反应率等<sup>[24]</sup>。

**3.5.2 介入治疗** 对于因合并症或自身疾病等因素无法进行减瘤手术的患者,可以选择经动脉介入治疗。常用的肝动脉栓塞治疗包括:经动脉栓塞(transarterial embolization, TAE)、TACE,以及经动脉放射栓塞(transarterial radioembolization, TARE)。一般情况下,TAE被认为是三者中的首选方案。但如果存在播散性肝转移的情况,则选择TACE或TARE更为合适。

**3.5.3 消融治疗** 消融治疗越来越多地用于肝转移的pNEN患者,无论是单独治疗还是与其他治疗联合使用。目前常用的治疗方式包括射频消融、微波消融和冷冻消融等。消融治疗虽然不能延长生存期,但它能有效控制局部转移且复发率低,因此对小范围肝转移的F-pNEN非常有效。由于消融作用范围有限,只有在应对少量、小个体的转移灶时,消融治疗才具有优势。目前推荐的标准是肿瘤大小 $\leq 3$  cm,肝内转移灶 $\leq 4$ 个的患者。

综上所述,pNEN的诊疗受到越来越多的关注

与重视,临床诊疗也趋于规范,疗效也大幅提升。但在pNEN的早期诊断以及与临床治疗预后相关性更强的诊断分级分期方面仍存在困惑。尽管现有治疗手段不少,但如何科学地进行“排兵布阵”,实现更为精准的个体化治疗,仍需进一步研究探索。相信随着精准医疗时代的到来,pNEN的诊疗会有更大的突破。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:何达、宋彬负责论文构思;何达负责文献收集与初稿撰写;宋彬负责论文审阅与修订。

### 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] Choe J, Kim KW, Kim HJ, et al. What Is New in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms? [J]. *Korean J Radiol*, 2019, 20(1):5-17. doi:10.3348/kjr.2018.0040.
- [4] Fischer L, Kleeff J, Esposito I, et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(5):627-635. doi:10.1002/bjs.6051.
- [5] Zhang XF, Xue F, Wu Z, et al. Development and Validation of a Modified Eighth AJCC Staging System for Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumors[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(6): e773-e780. doi:10.1097/SLA.0000000000004039.
- [6] Öberg K. Molecular Genomic Blood Biomarkers for Neuroendocrine Tumors: The Long and Winding Road from Berzelius and Bence Jones to a Neuroendocrine Destination[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(4): 297-303. doi: 10.1159/000508488.
- [7] McHugh KE, Mukhopadhyay S, Doxtader EE, et al. INSM1 Is a Highly Specific Marker of Neuroendocrine Differentiation in Primary Neoplasms of the Gastrointestinal Tract, Appendix, and Pancreas[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(6):811-820. doi:10.1093/ajcp/aqaa014.
- [8] Pavel M, Jann H, Prasad V, et al. NET Blood Transcript Analysis

- Defines the Crossing of the Clinical Rubicon: When Stable Disease Becomes Progressive[J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(2): 170–182. doi:10.1159/000446025.
- [9] Modlin IM, Drozdov I, Alaimo D, et al. A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs (chromogranin A, pancreastatin, neurokinin A) for neuroendocrine tumor detection[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(4):615–628. doi:10.1530/ERC-14-0190.
- [10] Modlin IM, Kidd M, Falconi M, et al. A multigenomic liquid biopsy biomarker for neuroendocrine tumor disease outperforms CgA and has surgical and clinical utility[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(11):1425–1433. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1746.
- [11] Modlin IM, Kidd M, Malczewska A, et al. The NETest: The Clinical Utility of Multigene Blood Analysis in the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(3):485–504. doi:10.1016/j.ecl.2018.05.002.
- [12] Van Treijen MJC, Korse CM, Van Leeuwen RS, et al. Blood Transcript Profiling for the Detection of Neuroendocrine Tumors: Results of a Large Independent Validation Study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 740. doi: 10.3389/fendo.2018.00740.
- [13] Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): e435–e446. doi:10.1016/S1470-2045(15)00186-2.
- [14] Feuerlein S, Boll DT, Gupta RT, et al. Gadoxetate disodium-enhanced hepatic MRI: dose-dependent contrast dynamics of hepatic parenchyma and portal vein[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(1):W18–W24. doi:10.2214/AJR.10.4387.
- [15] Tirumani SH, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, et al. Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(9): 2329–2339. doi: 10.1007/s00261-018-1496-1.
- [16] Caton MT Jr, Shinagare AB, Lee B, et al. Optimization of timing of hepatocellular phase imaging after gadoxetate disodium injection for evaluation of patients with neuroendocrine tumor[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(8): 2358–2369. doi: 10.1007/s00261-020-02515-5.
- [17] Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6):588–596. doi:10.1200/JCO.2015.64.0987.
- [18] Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(5):708–714. doi:10.2967/jnumed.115.163865.
- [19] Jawlakh H, Velikyan I, Welin S, et al. 68 Ga-DOTATOC-PET/MRI and 11 C-5-HTP-PET/MRI are superior to 68 Ga-DOTATOC-PET/CT for neuroendocrine tumour imaging[J]. *J Neuroendocrinol*, 2021, 33(6):e12981. doi:10.1111/jne.12981.
- [20] Panagiotidis E, Bomanji J. Role of 18F-fluorodeoxyglucose PET in the study of neuroendocrine tumors[J]. *PET Clin*, 2014, 9(1):43–55. doi:10.1016/j.cpet.2013.08.008.
- [21] Tomimaru Y, Eguchi H, Tatsumi M, et al. Clinical utility of 2-[(18)F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in predicting World Health Organization grade in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Surgery*, 2015, 157(2): 269–276. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.011.
- [22] Majala S, Seppänen H, Kemppainen J, et al. Prediction of the aggressiveness of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors based on the dual-tracer PET/CT[J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1):116. doi:10.1186/s13550-019-0585-7.
- [23] Crinò SF, Ammendola S, Meneghetti A, et al. Comparison between EUS-guided fine-needle aspiration cytology and EUS-guided fine-needle biopsy histology for the evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Pancreatol*, 2021, 21(2): 443–450. doi:10.1016/j.pan.2020.12.015.
- [24] Chang A, Sherman SK, Howe JR, et al. Progress in the Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 213–229. doi: 10.1146/annurev-med-042320-011248.
- [25] Rinke A, Müller 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. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510.
- [26] Pavel M, Ćwikła JB, Lombard-Bohas C, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 157: 403–414. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.056.
- [27] De Mestier L, Lamarca A, Hernando J, et al. Treatment outcomes of advanced digestive well-differentiated grade 3 NETs[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2021, 28(8):549–561. doi:10.1530/ERC-21-0109.
- [28] Lithgow K, Venkataraman H, Hughes S, et al. Well-differentiated gastroenteropancreatic G3 NET: findings from a large single centre cohort[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17947. doi: 10.1038/s41598-021-97247-x.
- [29] Eads JR, Halfdanarson TR, Asmis T, et al. Expert Consensus Practice Recommendations of the North American Neuroendocrine Tumor Society for the management of high grade gastroenteropancreatic and gynecologic neuroendocrine neoplasms[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30(8): e220206. doi: 10.1530/ERC-22-0206.
- [30] Auernhammer CJ, Göke B. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic

- origin[J]. *Gut*, 2011, 60(7): 1009–1021. doi: [10.1136/gut.2009.204453](https://doi.org/10.1136/gut.2009.204453).
- [31] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 514–523. doi:[10.1056/NEJMoa1009290](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290).
- [32] Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. 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[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 968–977. doi:[10.1016/S0140-6736\(15\)00817-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00817-X).
- [33] Fazio N, Kulke M, Rosbrook B, et al. Updated Efficacy and Safety Outcomes for Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Sunitinib[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(1):27–35. doi:[10.1007/s11523-020-00784-0](https://doi.org/10.1007/s11523-020-00784-0).
- [34] Xu J, Shen L, Bai C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1489–1499. doi:[10.1016/S1470-2045\(20\)30493-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30493-9).
- [35] Crippa S, Partelli S, Belfiori G, et al. Management of neuroendocrine carcinomas of the pancreas (WHO G3): A tailored approach between proliferation and morphology[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(45): 9944–9953. doi: [10.3748/wjg.v22.i45.9944](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i45.9944).
- [36] Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2):186–194. doi:[10.1159/000443172](https://doi.org/10.1159/000443172).
- [37] Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 152–160. doi: [10.1093/annonc/mds276](https://doi.org/10.1093/annonc/mds276).
- [38] Sorbye H, Grande E, Pavel M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma[J]. *J Neuroendocrinol*, 2023, 35(3): e13249. doi:[10.1111/jne.13249](https://doi.org/10.1111/jne.13249).
- [39] Zhang P, Li J, Li J, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin as the first-line therapy for patients with advanced, poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: A randomized phase 2 study[J]. *Cancer*, 2020, 126 (Suppl 9):2086–2092. doi:[10.1002/cncr.32750](https://doi.org/10.1002/cncr.32750).
- [40] Frizziero M, Spada F, Lamarca A, et al. Carboplatin in Combination with Oral or Intravenous Etoposide for Extra-Pulmonary, Poorly-Differentiated Neuroendocrine Carcinomas[J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(2): 100–112. doi: [10.1159/000497336](https://doi.org/10.1159/000497336).
- [41] Eads JR, Catalano PJ, Fisher GA, et al. Randomized phase II study of platinum and etoposide (EP) versus temozolomide and capecitabine (CAPTEM) in patients (pts) with advanced G3 non-small cell gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEPNENs): ECOG-ACRIN EA2142[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (16\_suppl):4020. doi:[10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.4020](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4020).
- [42] Hirmas N, Jadaan R, Al-Ibraheem A. Peptide Receptor Radionuclide Therapy and the Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Findings and Future Perspectives[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 52(3):190–199. doi: [10.1007/s13139-018-0517-x](https://doi.org/10.1007/s13139-018-0517-x).
- [43] Thang SP, Lung MS, Kong G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(2):262–277. doi:[10.1007/s00259-017-3821-2](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3821-2).
- [44] Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(3):377–385. doi:[10.2967/jnumed.118.215848](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215848).
- [45] Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(2):227–239. doi:[10.1530/ERC-18-0424](https://doi.org/10.1530/ERC-18-0424).
- [46] Raj N, Coffman K, Le T, et al. Treatment Response and Clinical Outcomes of Well-Differentiated High-Grade Neuroendocrine Tumors to Lutetium-177-DOTATATE[J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(12):1177–1186. doi:[10.1159/000525216](https://doi.org/10.1159/000525216).
- [47] Mehnert JM, Bergsland E, O'Neil BH, et al. Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: Results from the KEYNOTE-028 study[J]. *Cancer*, 2020, 126(13):3021–3030. doi: [10.1002/cncr.32883](https://doi.org/10.1002/cncr.32883).
- [48] Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(9): 2124–2130. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-3014](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3014).
- [49] Vijayvergia N, Dasari A, Deng M, et al. Pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated metastatic high-grade neuroendocrine neoplasms: joint analysis of two prospective, non-randomised trials[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(9): 1309–1314. doi:[10.1038/s41416-020-0775-0](https://doi.org/10.1038/s41416-020-0775-0).
- [50] Klein O, Kee D, Markman B, et al. Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17):4454–4459. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-20-0621](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0621).
- [51] Al-Toubah T, Halfdanarson T, Gile J, et al. Efficacy of ipilimumab and nivolumab in patients with high-grade neuroendocrine neoplasms[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1): 100364. doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100364](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100364).
- [52] Patel SP, Mayerson E, Chae YK, et al. A phase II basket trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors

- (DART) SWOG S1609: High-grade neuroendocrine neoplasm cohort[J]. *Cancer*, 2021, 127(17): 3194–3201. doi: [10.1002/cncr.33591](https://doi.org/10.1002/cncr.33591).
- [53] Mohamed A, Vijayvergia N, Kurian M, et al. Exploring Real World Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Metastatic Extra-Pulmonary Neuroendocrine Carcinoma (EP-NEC) [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11): 2695. doi: [10.3390/cancers14112695](https://doi.org/10.3390/cancers14112695).
- [54] Girard N, Mazieres J, Otto J, et al. LBA41 Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in pre-treated patients with advanced, refractory pulmonary or gastroenteropancreatic poorly differentiated neuroendocrine tumors (NECs) (GCO-001 NIPINEC) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S1318. doi:[10.1016/j.annonc.2021.08.2119](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2119).
- [55] Capdevila J, Teule A, López C, et al. 1157O A multi-cohort phase II study of durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients (pts) with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic or lung origin: The DUNE trial (GETNE 1601) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S770–S771. doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.1370](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1370).
- [56] Pan WX, Zhang XM, Hao SL, et al. Progress in immunotherapy for neuroendocrine neoplasm of the digestive system[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(26): 4174–4185. doi: [10.3748/wjg.v29.i26.4174](https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i26.4174).
- [57] Shigeta K, Datta M, Hato T, et al. Dual Programmed Death Receptor-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Blockade Promotes Vascular Normalization and Enhances Antitumor Immune Responses in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4):1247–1261. doi:[10.1002/hep.30889](https://doi.org/10.1002/hep.30889).
- [58] Halperin DM, Liu S, Dasari A, et al. Assessment of Clinical Response Following Atezolizumab and Bevacizumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Tumors: A Nonrandomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(6): 904–909. doi: [10.1001/jamaoncol.2022.0212](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0212).
- [59] Martinez MCR, Castillon JC, Alonso V, et al. 1098O Nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy as first-line therapy in unresectable, locally advanced or metastatic G3 neuroendocrine Neoplasms (NENs) of the gastroenteropancreatic (GEP) tract or unknown (UK) origin: Preliminary results from the phase II NICE-NEC trial (GETNE T1913)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S908–S909. doi:[10.1016/j.annonc.2021.08.180](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.180).
- [60] Martinez MCR, Castillon JC, Alonso V, et al. 496MO Final overall survival results from the NICE-NEC trial (GETNE-T1913): A phase II study of nivolumab and platinum-doublet chemotherapy (CT) in untreated advanced G3 neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic (GEP) or unknown (UK) origin[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S769. doi:[10.1016/j.annonc.2022.07.624](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.624).
- [61] Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1865–1874. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-15-1507](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1507).
- [62] Takahashi D, Kojima M, Suzuki T, et al. Profiling the Tumour Immune Microenvironment in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms with Multispectral Imaging Indicates Distinct Subpopulation Characteristics Concordant with WHO 2017 Classification[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13166. doi: [10.1038/s41598-018-31383-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-31383-9).
- [63] Pinato DJ, Vallipuram A, Evans JS, et al. Programmed Cell Death Ligand Expression Drives Immune Tolerogenesis across the Diverse Subtypes of Neuroendocrine Tumours[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(5): 465–474. doi: [10.1159/000506745](https://doi.org/10.1159/000506745).
- [64] Gubbi S, Vijayvergia N, Yu JQ, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Neuroendocrine Tumors[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(12):795–812. doi:[10.1055/a-1908-7790](https://doi.org/10.1055/a-1908-7790).
- [65] Sallinen VJ, Le Large TYS, Tiefertunk E, et al. Prognosis of sporadic resected small ( $\leq 2$  cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors - a multi-institutional study[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(3):251–259. doi:[10.1016/j.hpb.2017.08.034](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.08.034).
- [66] Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(1):34–41. doi:[10.1002/bjs.10312](https://doi.org/10.1002/bjs.10312).
- [67] Heidsma CM, Engelsman AF, Van Dieren S, et al. Watchful waiting for small non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: nationwide prospective cohort study (PANDORA) [J]. *Br J Surg*, 2021, 108(8):888–891. doi:[10.1093/bjs/znab088](https://doi.org/10.1093/bjs/znab088).
- [68] Dong DH, Zhang XF, Poultsides G, et al. Impact of tumor size and nodal status on recurrence of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors  $\leq 2$  cm after curative resection: A multi-institutional study of 392 cases[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 120(7): 1071–1079. doi:[10.1002/jso.25716](https://doi.org/10.1002/jso.25716).
- [69] Jin K, Xu J, Chen J, et al. Surgical management for non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms with synchronous liver metastasis: A consensus from the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors (CSNET) [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(5): 1991–2000. doi:[10.3892/ijo.2016.3711](https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3711).

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 何达, 宋彬. 胰腺神经内分泌肿瘤诊疗现状[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(3): 311–320. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.001)

Cite this article as: He D, Song B. Current status of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(3): 311–320. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.001)