

· 指南与共识 ·

中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识 (2022 年版)

中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会

通信作者:白春梅,中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科,北京 100730,Email:baichunmei1964@163.com; 徐建明,解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部肿瘤内科,北京 100071,Email:jmxu2003@163.com

【摘要】 胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NENs)是一种具有高度异质性的肿瘤。根据 2019 版世界卫生组织消化系统神经内分泌肿瘤的分类和分级标准,GEP-NENs 包括分化良好的神经内分泌瘤、分化差的神经内分泌癌和混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤,根据有无功能分为功能性神经内分泌肿瘤和无功能性神经内分泌肿瘤。中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会专家结合国内外研究进展,对《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016 年版)》进行了修订更新,共识的内容包括了 GEP-NENs 的流行病学、临床表现、生化与影像检查、病理特征以及治疗与随访等。

【关键词】 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 诊断; 治疗; 专家共识

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220812-00550

Chinese expert consensus on gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (2022 edition)

Expert Committee on Neuroendocrine Neoplasms, Chinese Society of Clinical Oncology

Corresponding authors: Bai Chunmei, Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: baichunmei1964@163.com; Xu Jianming, Department of Gastrointestinal Oncology, the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China, Email: jmxu2003@163.com

【Abstract】 Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) are highly heterogeneous tumors. According to the 2019 World Health Organization classification and grading criteria for neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract and hepatopancreatobiliary organs, GEP-NENs include well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs), poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs), and mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs). GEP-NETs may present as hormonally functioning or nonfunctioning tumors and may have distinct clinical features based on their sites of origin. The Expert Committee of Neuroendocrine Tumors, Chinese Society of Clinical Oncology revised and updated the 2016 version of Chinese expert consensus on GEP-NENs. The update the consensus includes the epidemiology, clinical manifestations, biochemical and imaging examinations, pathological features, and treatment and follow-up of GEP-NENs.

【Key words】 Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220812-00550

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于干细胞且具有神经内分泌标志物、能够产生生物活性胺和(或)多肽激素的肿瘤。其中,胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)主要发生在消化道或胰腺,能产生胺类物质和肽类激素,如胰高血糖素、胰岛素、胃泌素或促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)等。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology,

CSCO)神经内分泌肿瘤专家委员会于 2013 年和 2016 年制定了《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识》及《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016 年版)》^[1-2],使全国医师对 GEP-NENs 的认识得到了提高。经过 6 年的临床实践,结合国内外最新研究进展,专家委员会组织讨论,对《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016 年版)》进行了修订更新。本共识共分为两部分,第一部分为胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms,

pNENs), 第二部分为胃肠道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)。

近 40 年来,随着内镜和生物标志物等技术的进步,NENs 的诊断水平不断提高。美国监测、流行病学与最终结果数据库数据显示,NENs 的发病率和患病率明显上升,其发病率在过去 40 年内上升了 6 倍;截至 2012 年,NENs 发病率为 6.98/10 万,其中 pNENs 的发病率为 0.48/10 万,GI-NENs 的发病率为 3.08/10 万^[3-4],胃肠胰神经内分泌癌(gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma, GEP-NECs)的发病率为 0.4/10 万,GEP-NENs 约占 NENs 的 55%~70%^[5]。英国公共卫生署数据显示,2018 年 NENs 发病率约为 9/10 万,pNENs 和直肠 NENs 发病率上升较为明显,虽然 GI-NENs 仅占胃肠道恶性肿瘤的 2%,但是其患病率仅次于结直肠癌,超过 17/10 万,居胃肠道肿瘤的第 2 位^[6]。日本国家癌症登记中心数据显示,2016 年 GEP-NENs 发病率为 3.532/10 万,其中最常见的原发部位为直肠(53%),其次是胰腺(20%)和胃(13%)^[7]。国内 23 家中心共同统计了 2000—2010 年我国 GEP-NENs 的流行病学情况,共收集了 2 010 例患者,常见的原发部位是胰腺(31.5%)、直肠(29.6%)和胃(27.0%),而小肠(5.6%)和结肠(3.0%)NENs 所占比例相对较小^[8]。

东西方 NENs 的好发部位存在较大差异。美国 GEP-NENs 最常见的原发部位是小肠,其次是直肠、胰腺和胃^[4]。但亚洲小肠原发 NENs 却十分罕见,如日本小肠 NENs 仅占有所有 GEP-NENs 的 1%^[5]。英国 GEP-NENs 虽然最常见的原发部位也是小肠,但是阑尾位列第 3 位,发病率为 0.95/10 万^[9]。

一、pNENs

(一)临床表现

pNENs 包括分化良好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumors, NETs)和分化差的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinomas, NECs),根据有无功能分为功能性 pNENs 和无功能性 pNENs。由于 pNENs 类型和分化程度各异,导致 pNENs 的症状和体征不典型,临床表现多样。

1. 功能性胰腺神经内分泌瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs)

常见功能性 pNETs 有胰岛素瘤和胃泌素瘤,其次为胰高血糖素瘤、生长抑素瘤、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)瘤、分泌 ACTH 和导致库欣综合征的 NETs、导致类癌综合征的 NETs、导致高血钙的 NETs 以及非常罕见的异常分泌黄体类激素、凝乳酶或促红细胞生成素的 NETs 等(表 1)。

(1)胰岛素瘤:胰岛素瘤又称胰岛 β 细胞瘤,以分泌大量胰岛素而引起发作性低血糖症候群为特征,为器质性低血糖症中较常见的病因。胰岛素瘤约 90%为单个肿瘤,也可多发;约 90%的肿瘤位于胰腺内,发生在胰头、胰体和胰尾部的各占 1/3;肿瘤大多体积较小(82%的肿瘤<2 cm,47%的肿瘤<1 cm)^[10-11]。99%以上的胰岛素瘤会引起低血糖相关症状,包括对中枢神经系统的影响,如头痛、意识模糊、视觉和行为异常等,或低血糖引起儿茶酚胺过度释放,如出汗、震颤和心悸等。由于症状复杂多样,临床上容易误诊,部分患者在出现症状数年后才能确诊。因此,当患者出现不明原因的清晨昏迷、Whipple 三联征(即低血糖症状、血糖水平≤2.2 mmol/L、进食或静脉注射葡萄糖后症状能改善)时,应首先考虑排除胰岛素瘤。有研究表明,约 18%的患者仅表现为餐后低血糖,21%的患者既往诊断为糖耐量异常或 2 型糖尿病,即口服葡萄糖耐量试验

表 1 功能性 pNETs 的常见类型和临床表现

肿瘤类型	pNETs 中的占比	分泌激素	转移占比 (%)	主要症状	实验室指标
胰岛素瘤	20%~30%	胰岛素	<10	低血糖,中枢神经系统症状	血糖、胰岛素、胰岛素原、C-肽
胃泌素瘤	15%~20%	胃泌素	60~90	难治性消化道溃疡、上腹部疼痛、腹泻等佐林格-埃利森综合征	胃泌素、内镜检测胃内 pH 值
胰高血糖素瘤	1%~3%	胰高血糖素	50~80	游走性坏死性红斑、糖耐量受损、体重下降	血糖、糖化血红蛋白、胰高血糖素
生长抑素瘤	0%~1%	生长抑素	>70	糖尿病、胆石症、腹泻(症状可能不典型)	生长抑素、糖化血红蛋白
ACTH 瘤	少见	ACTH	>95	库欣综合征	ACTH、皮质醇
VIP 瘤	2%~4%	VIP	40~70	腹泻、低钾血症、脱水	电解质、VIP

注: pNENs:胰腺神经内分泌肿瘤; ACTH:促肾上腺皮质激素; VIP:血管活性肠肽

中胰岛素分泌模式改变^[12]。

(2)胃泌素瘤:胃泌素瘤多位于十二指肠或胰腺,包括散发性佐林格-埃利森综合征(Zollinger-Ellison syndrome, ZES)和遗传性的 ZES。遗传性 ZES 即多发性内分泌腺瘤病 1 型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1),是一种常染色体显性综合征,约占 ZES 的 20%~30%^[13]。ZES 主要因胃酸分泌过多产生一系列临床表现,包括单发性和多发性十二指肠溃疡、消化道症状、胃食管反流(gastroesophageal reflux disease, GERD)和腹泻,多数患者是因为长期难治的消化性溃疡(peptic ulcer disease, PUD)和(或)GERD 最终才得以确诊。近年来,由于质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)的广泛使用,多发性溃疡已经越来越少见,胃泌素瘤的症状越来越不典型,影响及时诊断,通常从出现症状到确诊需要 5.2 年^[14]。由 PUD 和(或)GERD 引起的腹痛占 75%~98%,腹泻占 30%~73%,烧心占 44%~56%,出血占 44%~75%,恶心、呕吐占 12%~30%,体重减轻占 7%~53%^[13-15]。

(3)罕见的功能性 pNETs(rare functional p-NETs, RFTs):胰高血糖素瘤、生长抑素瘤、ACTH 瘤、VIP 瘤等大部分 RFTs 诊断时即存在远处转移,5 年生存率与肿瘤的生长速度相关,而与激素分泌水平无明显关系。

2. 无功能性 pNETs(non-functioning pNETs, NF-pNETs)

NF-pNETs 约占所有 pNETs 的 60%~90%^[16]。在血液和尿液中可能有肿瘤标志物[如嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CgA)]或激素水平的升高(如降钙素等),但并不表现出特异的临床症状或综合征。当肿瘤体积增大到一定程度时,可能出现肿瘤压迫的相关症状,如消化道梗阻、黄疸和胰腺炎等,也可能出现转移相关的症状。

3. 遗传性 NETs

以下遗传性 NETs 均属于常染色体显性遗传病。

(1)MEN1:约 20%的胃泌素瘤、<5%的胰岛素瘤或 RFTs 为 MEN1^[17-20]。MEN1 通常以出现甲状旁腺、胰腺、十二指肠和垂体的肿瘤为特征,也常出现支气管和胸腺 NETs、肾上腺肿瘤、皮肤病灶、甲状腺疾病和脑膜肿瘤。

(2)视网膜-小脑血管瘤疾病(von hippel-lindau disease, VHL):10%~17%的 VHL 合并 NF-pNETs,可累及多个器官组织,包括肾(肾透明细胞癌)、肾

上腺(肾上腺嗜铬细胞瘤)、中枢神经系统(血管母细胞瘤)、眼(视网膜血管母细胞瘤)、内耳(内淋巴囊肿瘤)、附睾(附睾囊腺瘤)及胰腺(浆液性囊性肿瘤和 NETs)。

(3)神经纤维瘤病 1 型(neurofibromatosis 1, NF-1):NF-1 也称为 Von Recklinghausen 综合征(冯·雷克林霍森综合征)、多发性神经纤维瘤综合征。NF-1 中有 0~10%合并 NETs,最常见的是十二指肠生长抑素瘤,也有少部分为 pNETs。NF-1 常见的临床表现有皮肤出现牛奶咖啡斑(>99%)、多发性神经纤维瘤(>99%)、皮肤褶皱处的雀斑(85%)、虹膜错构瘤(Lisch 结节,>95%)、视神经胶质瘤和骨的发育异常;中枢神经系统异常表现为学习障碍、多动症和癫痫。另外,少数患者会出现肾动脉狭窄和嗜铬细胞瘤以及难以控制的高血压。

(4)结节性硬化:少部分结节性硬化患者患有 pNETs,主要为结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)1 和 2 的基因突变所致,通常为 TSC2 突变。患者可出现神经系统症状(癫痫、智力障碍和自闭症)、皮肤改变(面部血管纤维瘤、色素脱失斑、鲨鱼皮斑)以及错构瘤结节(皮质结节、心脏横纹肌瘤、脑室壁室管膜下小结节、肾血管平滑肌脂肪瘤、淋巴管肌瘤病)。

(二)生化指标

血浆 CgA 是一种由 439 个氨基酸组成的分子量为 48 kD 的耐热性、酸性、亲水性分泌蛋白,广泛存在于神经内分泌细胞的嗜铬性颗粒内。CgA 曾被认为是 NENs 重要的标志物,但由于其检测结果受药物或非肿瘤性疾病影响,在 NEN 诊断与预后判断中的价值有限。神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)也是 NENs 常用的血清标志物。

少部分 pNENs 合并类癌综合征时可释放大量 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),进一步代谢生成 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)。测定 24 h 尿 5-HIAA 是诊断类癌综合征的重要依据。部分不典型类癌综合征的患者血液中 5-HT 或尿液中 5-HIAA 水平正常。但目前我国 CgA 及 5-HIAA 检测均未应用于临床。

对于功能性 NENs,应根据不同的肿瘤类型选择不同的生化指标进行检测,具体如下。

1. 胰岛素瘤:应通过 72 h 饥饿试验(有研究认为 48 h 即可)进行诊断,即患者饥饿后出现低血糖症状时,如满足以下 6 条即可诊断:(1)血糖 ≤ 2.22

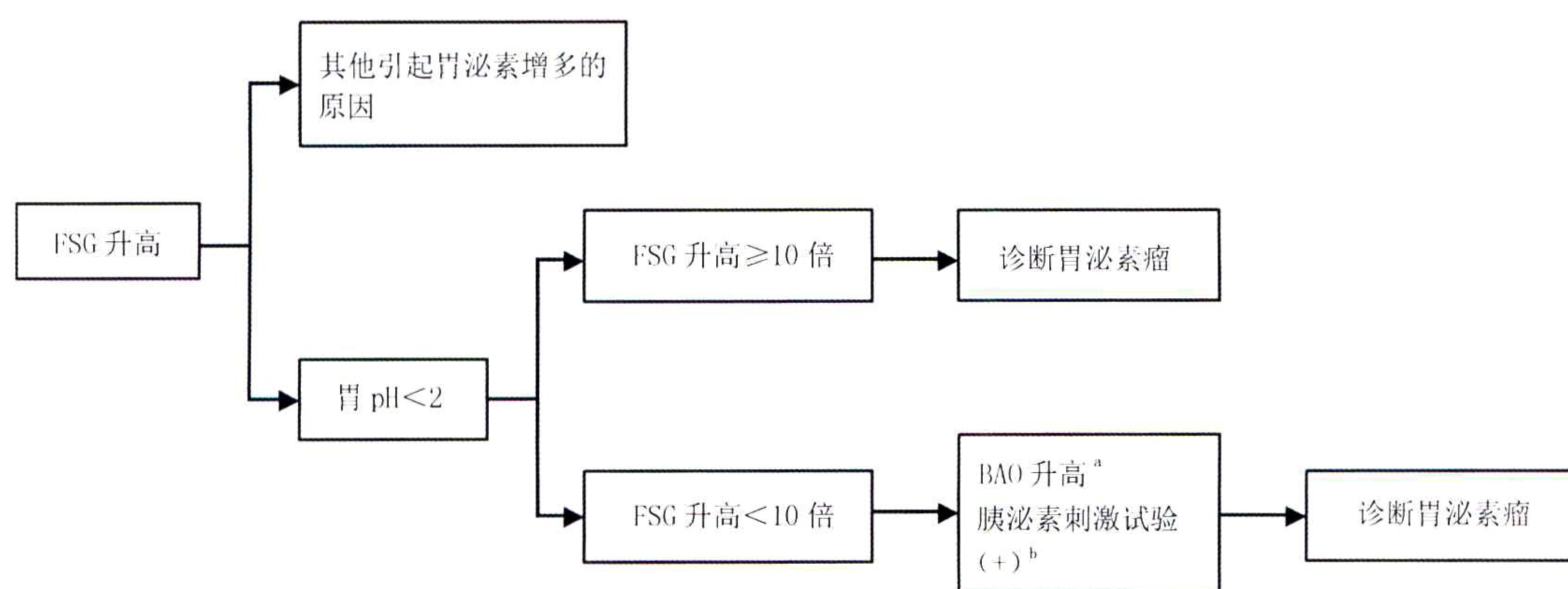
mmol/L (≤ 40 mg/dl), (2) 胰岛素水平 ≥ 6 μ U/ml (≥ 36 pmol/l), (3) C 肽水平 ≥ 200 pmol/L, (4) 胰岛素原水平 ≥ 5 pmol/L, (5) β -羟丁酸 ≤ 2.7 mmol/L, (6) 血或尿中无磺脲类药物的代谢产物。上述标准提示,在低血糖状态下,胰岛素分泌没有受到抑制,说明胰岛素瘤在自主分泌胰岛素。目前,推荐采用胰岛素特异性检测方法如放射免疫法、免疫化学发光分析法等。

2. 胃泌素瘤:98%以上的胃泌素瘤患者空腹血清胃泌素水平升高,但特异度不高,87%~90%的患者胃酸分泌过多,100%的患者胃酸 pH<2。怀疑胃泌素瘤的患者,在实验室检查前应当停用 PPI,改为服用 H₂ 受体阻滞剂,1 周后再进行检测。胃泌素瘤的生化诊断流程见图 1。少部分胃酸分泌升高的患者,如果胃泌素水平正常、胰泌素刺激试验阴性,应当检测血浆胆囊收缩素水平。

3. RFTs:应当检查相关的激素水平,如怀疑胰高血糖素瘤,应检测血清胰高血糖素;怀疑 VIP 瘤,应检测血清 VIP 等(见临床表现部分)。对于 pNETs 伴有库欣综合征(皮质醇增多症)的患者,除了仔细询问病史并进行体格检查外,应当检测 24 h 尿皮质醇、午夜血浆或唾液皮质醇以及行地塞米松抑制试验^[21-22]。

对于 ZES 患者,初诊时和每年的随访中均需检查血浆甲状旁腺激素、离子钙和催乳素等,以协助诊断是否伴发内分泌疾病,目的是除外 MEN1。对于临床诊断为 MEN1 等遗传性疾病的 pNETs 患者,应进行疾病遗传学知识的咨询并作相应的遗传学检测,如对 MEN1、VHL、结节性硬化或 NF-1 检测相关基因。

(三) 影像学检查



注: FSG: 空腹血清胃泌素; BAO: 基础胃酸排量; ^aBAO>15 mEq/h(未行胃切除的患者); ^b快速灌注 2 U/kg 胰泌素后 FSG>120 pg/ml

图 1 胃泌素瘤的生化指标诊断流程

pNENs 肿瘤生长的位置和转移情况是决定能否根治性切除的关键。推荐的影像学检测手段包括 CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、生长抑素受体单光子发射计算机断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)及生长抑素受体正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)、¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxy glucose, ¹⁸F-FDG) PET-CT、超声检查、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、术中超声及选择性血管造影等。

1. 常规影像学手段

常规检测手段包括增强 CT、MRI、超声检查及 EUS 等。影像学检查适用于 pNENs 的诊断、分期、疗效评估及随访等诊疗过程。多数 pNENs 为富血供肿瘤,其动脉期肿瘤明显强化特征对于定位及定性诊断具有高度提示作用,若无造影剂禁忌证,推荐进行多期增强扫描^[23]。北京协和医院的研究结果表明,与常规增强 CT 比较,胰腺灌注 CT 以及 MRI 对于胰岛素瘤诊断的灵敏度和特异度较高,且 MRI 有助于判断肿瘤与胰管的毗邻关系^[24]。因此,如有 CT 增强扫描禁忌证,建议行 MRI 检查。MRI 因其软组织分辨率高、无辐射,对胰腺、肝脏、脑及骨等特定部位的诊断可酌情考虑使用。当 CT 怀疑肝转移时,推荐肝脏增强 MRI 作为进一步检查的手段。有条件者采用肝细胞特异性造影剂,可提高肝转移诊断的灵敏度。对于 CT 或 MRI 未能检出的肝脏病灶,可选择超声造影或术中超声。

一般认为,EUS 对于 pNENs 原发灶的检出率较高,但 EUS 用于检测十二指肠微小肿瘤则灵敏度大大下降。当怀疑患者可能为胃泌素瘤或者胰岛素瘤,而超声检查未能发现肿瘤时,应当采用 EUS 仔

细检查胰腺和十二指肠,必要时在 EUS 引导下细针穿刺活检。另外,EUS 可以判断肿瘤与胰导管及邻近血管的关系,可评估手术的可行性并决定手术方式。

2. 分子影像

(1)生长抑素受体 SPECT 及 PET:生长抑素受体显像因使用的前体化合物、放射性核素以及显像设备的不同,可以包括¹¹¹In/^{99m}Tc-生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSA) SPECT 显像、⁶⁸Ga/¹⁸F/⁶⁴Cu-SSA PET-CT 或 PET-MRI 等^[25]。生长抑素受体显像用于 pNENs 定位、辅助诊断及分期,是肽受体放射性同位素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)选择的必要筛选条件,是 SSA 类药物应用的参考因素^[26]。生长抑素受体显像更适用于 NET G1、G2、G3,而 NECs 因生长抑素受体表达阳性率及阳性程度均较低,且应用 SSA 类药物以及 PRRT 治疗的可能较小,不做常规推荐,更适合使用¹⁸F-FDG PET-CT^[27]。北京大学肿瘤医院的回顾分析显示,100 例 GEP-NENs SSTR2A 免疫组化与生长抑素受体显像结果显示,二者相关性较好,一定程度上可互相补充,优化了生长抑素受体显像的应用^[28]。

⁶⁸Ga/¹⁸F/⁶⁴Cu-SSA(如 TATE、TOC 和 NOC)所标记的是生长抑素受体激动剂类似物,除此之外,生长抑素受体拮抗剂可以特异性结合 SSTR2,肿瘤亲和力和力高,而正常器官组织的生理性摄取较低,对 NENs 原发灶和转移灶的诊断准确性和特异度得到进一步提高,因此,近年来,⁶⁸Ga/¹⁸F-JR11/LM3 生长抑素受体拮抗剂 PET 也得到了应用^[29-31]。

胰岛素瘤生长抑素受体表达阳性率约为 50%~60%,因此生长抑素受体显像诊断胰岛素瘤灵敏度有限,临床可依靠靶向 GLP-1 及 DOPA 受体的显像剂进行诊断,相应的显像剂分别为⁶⁸Ga-Exendin-4 及¹⁸F-DOPA,其中⁶⁸Ga-Exendin-4 的诊断准确率可以达到 90%以上^[32]。

(2)¹⁸F-FDG PET-CT 显像:与其他类型肿瘤相同,¹⁸F-FDG 反映 NENs 的葡萄糖代谢水平,分化越差的 NENs 病灶葡萄糖代谢越高,预后越差。¹⁸F-FDG PET-CT 显像可用于 NENs 诊断后的分期、疗效和预后评估,可与生长抑素受体联合显像,全面评估 NENs 的生物学特点,并为治疗方案制定提供更多依据^[27,33]。

(四)病理学特征

1. 组织学特征:pNENs 应当按组织分化程度和

细胞增殖活性进行分级。增殖活性分级推荐采用核分裂象数和 Ki-67 指数(表 2、3),通常核分裂象数与 Ki-67 指数呈正相关,少数情况下,两者可能出现不一致,应采纳分级较高的结果。在手术切除的标本中,核分裂象数和(或)Ki-67 指数均可使用;在活检小标本中,若计数不足 500 个肿瘤细胞,依据 Ki-67 指数评估分级更为可靠;对于细针穿刺行细胞学检查的标本,则难以进行组织学分级。为区分增殖活性达到 G3 分级,但组织学形态和临床及生物学行为均不同于 NECs 的一部分 NETs,2019 版 WHO 消化系统肿瘤分类正式将它们命名为“高级别神经内分泌瘤(NET G3)”。如遇 NET G3 诊断和鉴别诊断存疑的患者,需向临床医师沟通说明,通过多学科讨论解决后续诊断和治疗问题,并注意追踪随访以积累诊断经验^[34]。

表 2 2019 版 WHO 消化系统神经内分泌肿瘤的分类和分级标准

分类和分级	分化程度	分级	Ki-67 指数(%)	核分裂象数(个/2 mm ²)
NET				
NET G1 级	分化好	低	<3	<2
NET G2 级	分化好	中等	3~20	2~20
NET G3 级	分化好	高	>20	>20
NEC				
小细胞 NEC	分化差	高	>20	>20
大细胞 NEC	分化差	高	>20	>20
混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤	分化好或差	不定	不定	不定

注:NET:神经内分泌瘤;NEC:神经内分泌癌

混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, MiNENs)是指含有神经内分泌和非神经内分泌成分的混合性上皮性肿瘤,每一种成分在组织学形态和免疫组化上可区分,并且至少占 30%。2019 版 WHO 仍然采用了每种成分不少于 30%的界值,需要注意的是小灶(<30%)NECs 具有重要临床意义,建议在诊断时予以说明各种成分的比例、分化程度、转移成分等。

2. 免疫表型特征:免疫组化检查必须包括 CgA 和突触素(synaptophysin, Syn)、胰岛素相关蛋白 1(insulinoma-associated protein 1, INSM1)、Ki-67、SSTR2、ATRX 和 DAXX,可选项目包括 CD56、胰腺特定激素(包括胰岛素、胰高血糖素、胃泌素、生长抑素等);如临床提示有其他激素分泌产生的症状,如库欣综合征,可加染 ACTH;如怀疑有腺管瘤栓,

表 3 NET G3 与 NECs 的鉴别诊断要点

疾病名称	形态分化	增殖活性	基因突变	病程
NET G3	保持 NENs 的器官样结构,可有小灶性坏死	Ki-67>20%,但常<55%,核分裂常<30 个/2 mm ²	胰腺:DAXX、ATRX、MEN1	病程长,常有 NET G1 或 NET G2 病史
NECs	具有 SCNEC 和 LCNEC 的形态特点,常伴地图样坏死	Ki-67>20%,但常>55%,核分裂常>30 个/2 mm ²	TP53、RB1;结直肠:KRAS、BRAF、APC	进展快,可合并有腺癌、鳞癌及其他癌成分

注:NET:神经内分泌瘤;NECs:神经内分泌癌;NENs:神经内分泌肿瘤;SCNEC:小细胞神经内分泌癌;LCNEC:大细胞神经内分泌癌

可加染淋巴管和血管内皮标志物。ATRX 或 DAXX 蛋白表达缺失与端粒长度改变相关,28%的 pNETs 原发灶和 52%的转移灶发生端粒长度改变,因此表现为 ATRX 和(或)DAXX 表达缺失,而 NECs 极少见^[35]。鉴别 NET G3 和 NECs 比较困难的患者,如 ATRX、DAXX、menin 或 p27 染色缺失和(或)SSTR2 或 SSTR5 染色阳性,较支持 NET G3 的诊断;相反,如 Rb 表达缺失、p53 弥漫性阳性或完全缺失以及 SSTR2 或 SSTR5 表达缺失,支持诊断 NECs^[36]。此外,少数 NETs 可能出现 p53 的异常表达^[37]。鉴于 p53 和 Rb 可以作为鉴别 NET G3 和 NECs 的标志物,建议病理报告中包括 p53 和 Rb 免疫组化阳性细胞百分比和强度。对于原发灶不明的 NETs,如果 Islet1 和 PAX8 阳性,可以倾向于 pNETs。

对于功能性 pNENs 的临床诊断,应该包括临床症状和诊断性的生化指标变化,特定激素的免疫组化检测有助于进一步证实。如果肿瘤释放入血的激素量较低,无法达到可检测的水平或者未引起相关症状,则不能归为功能性 pNETs,但是生长抑素瘤例外,虽然该肿瘤没有特异的临床症状,血中也检测不到生长抑素的异常分泌,仅可通过免疫组化协助确诊,目前仍主张将其归为功能性 pNETs^[10,38]。

3. 分子变异特征:pNETs 常发生 MEN1、ATRX 和 DAXX 基因突变,DNA 修复基因 MUTYH、CHEK2 和 BRCA2 的突变与散发性 pNETs 相关,而 NECs 则常具有 TP53 和 Rb 基因突变。临床可应用这些基因表型区分 pNETs 和 NECs。

(五) 诊断流程

如前所述,对于功能性 pNENs 的临床诊断应该包括临床症状、与该疾病相关的特殊生化指标如胰岛素瘤、胰高血糖素瘤的血糖水平以及相应激素分泌过多的证据,并通过医学影像学 and 病理学等检查最终明确诊断。pNENs 的诊断流程见图 2。

(六) pNENs 的治疗

1. 手术治疗

(1) 局部可切除无功能 pNENs

对于局部可切除无功能 pNENs,建议手术切除。

偶然发现的≤2 cm 的 NF-pNETs 是否均需手术切除尚有争议^[39],应全面权衡利弊后慎重做出选择,参考的危险因素包括 G2 分级、肿瘤>1.5 cm、影像学可评估的淋巴结转移和胰管扩张、梗阻性黄疸等^[40-42]。由于无功能 pNENs 较易出现淋巴结和远处转移,在兼顾手术安全的前提下,积极的外科治疗策略可能改善患者的整体生存^[43]。对于>2 cm 或有恶性临床表现的 pNETs,无论是否具有功能,均应行根治性胰腺切除术,包括切除肿瘤及肿瘤侵犯的相邻器官,保证切缘阴性,同时清扫区域淋巴结,最少的淋巴结清扫数目参照胰腺癌手术标准。胰头部的 pNETs 建议行胰十二指肠切除术,也可根据病灶大小、局部浸润范围等行保留器官的多种胰头切除术;位于胰腺体尾部的肿瘤应行远端胰腺切除术,必要时联合脾切除;位于胰体的肿瘤可在保证切缘阴性的情况下行节段性胰腺切除术。

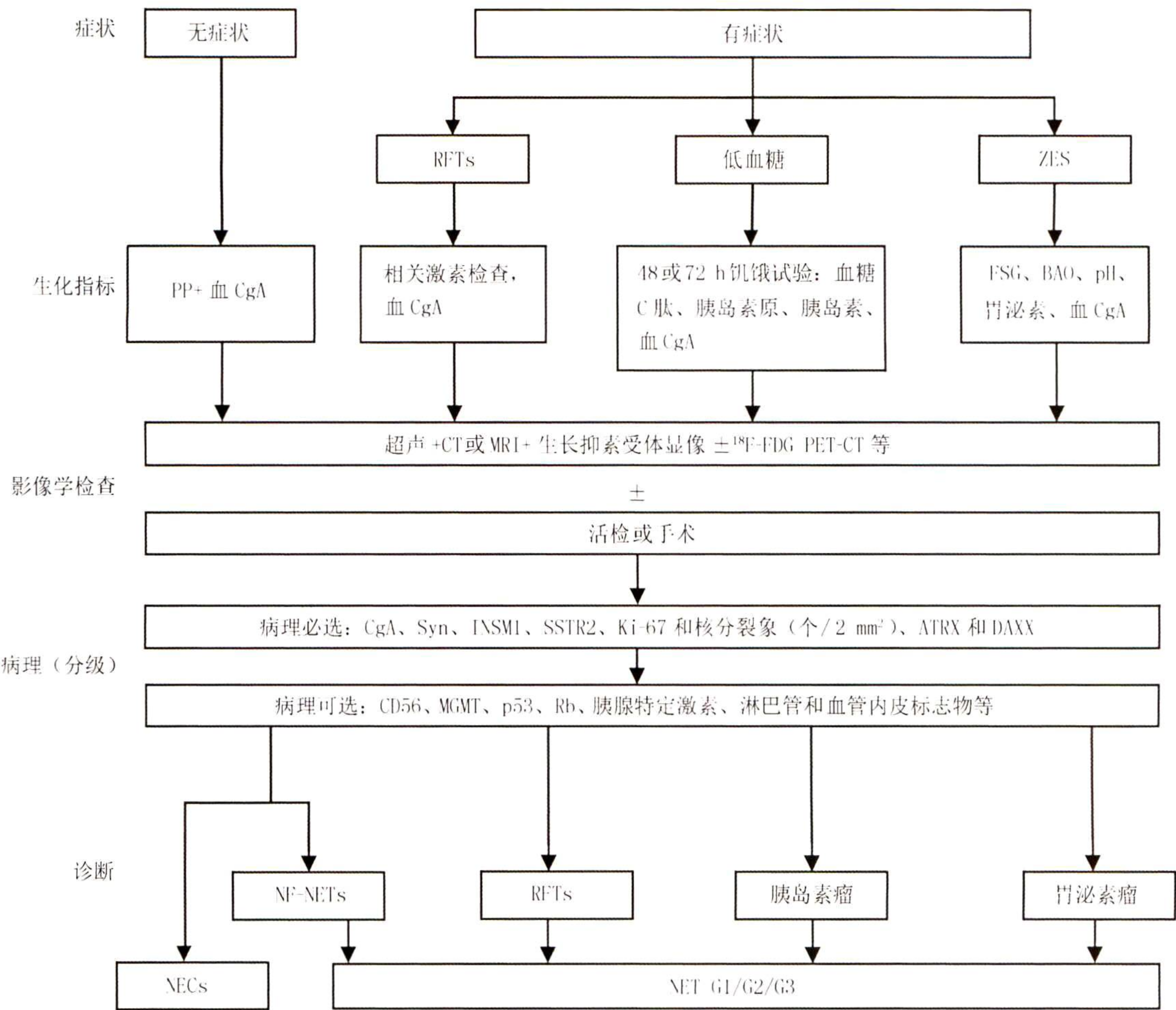
对于 pNETs G3 和胰腺神经内分泌癌(pancreatic neuroendocrine carcinomas, pNECs),建议采用胰腺癌的相关标准进行手术治疗。

(2) 功能性 pNETs

所有功能性 pNETs 在手术前均需良好控制激素过量分泌引起的临床症状。

① 胰岛素瘤:所有胰岛素瘤,无论大小和是否为 MEN1,均建议手术切除,85%~95%的患者可能通过手术治愈^[44]。手术方式可根据具体情况做出选择。术前应通过 CT、MRI 和 EUS 进行精确定位,个别患者需要选择性动脉造影或分段脾静脉采血,术中超声检查也是有效的定位手段。若肿瘤距离主胰管>3 mm,可行肿瘤剝除术;如肿瘤位置深,不适合剝除,可根据肿瘤部位行规则性胰腺切除,如胰十二指肠切除或保留脾脏的胰体尾切除,无需常规行淋巴结清扫。术前和术中评估对疑似恶性、出现局部复发或合并肝转移的患者,如有根治性手术可能,原发瘤应当尽可能达到 R0 切除。

② 胃泌素瘤:术前增强 CT、MRI、EUS 检查有助于胃泌素瘤的精确定位。对于局部可切除胃泌素瘤患者(非 MEN1),建议行根治性切除和区域淋巴结



注: RFTs:罕见功能性胰腺神经内分泌瘤; ZES:佐林格-埃利森综合征; PP:胰腺多肽; CgA:嗜铬粒蛋白 A; FSG:空腹血清胃泌素; BAO:基础胃酸排量; MRI:磁共振成像; ¹⁸F-FDG: ¹⁸F-脱氧葡萄糖; PET-CT:正电子发射计算机断层扫描; Syn:突触素; INSM1:胰岛素相关蛋白 1; NF-NETs:无功能神经内分泌瘤; NECs:神经内分泌癌; NET:神经内分泌瘤

图2 胰腺神经内分泌肿瘤的诊断流程

清扫。如果紧邻血管或出现血管受侵,建议至专业的胰腺肿瘤中心接受手术。胃泌素瘤合并 MEN1 或 NF-pNETs 的患者,如<2 cm 建议定期随访,>2 cm 则建议行手术治疗^[45-48]。位于胰头的肿瘤,如远离主胰管,可考虑行剜除术或胰头局部切除,如无法安全剜除,建议行胰十二指肠切除术。在胰体尾部的建议行胰体尾切除术。胃泌素瘤切除手术均需同时行区域淋巴结清扫。由于 PPI 的疗效显著,现已不推荐常规行胃大部切除术。

③ RFTs:所有 RFTs 的手术治疗原则需根据肿瘤部位和激素过量分泌的临床症状做出综合选择,大多数 RFTs 较大且易发生肝转移,建议行规则性胰腺肿瘤根治术联合区域淋巴结清扫;对于具有库欣综合征的患者,可考虑行双侧肾上腺切除术^[10,49-50]。对于胰高血糖素瘤患者,为了避免出现肺栓塞,建议在围手术期进行抗凝治疗。对于 VIP 瘤患者,术前需纠正低血钾。

(3) 局部进展期和转移性 pNENs

多学科诊治(multidisciplinary treatment, MDT)在制定手术决策的过程中有重要的作用。对于局部复发、孤立的远处转移或初始不可切除的 pNETs 经转化治疗后转为可切除病灶,如果患者体力状况允许,应考虑手术切除。神经内分泌肿瘤肝转移(neuroendocrine liver metastases, NELM)的手术治疗部分见肝脏局部治疗部分。对无法达到 R0 切除的患者,采取转移灶减瘤术或姑息性原发灶切除术是否能够延长生存,目前尚未完全明确。大样本回顾性研究提示,切除原发灶可延长患者生存^[51]。在下列情况下,可考虑进行姑息性手术。

① 原发灶切除:为了预防或治疗出血、消化道梗阻以及胆道梗阻等肿瘤相关合并症时,无论 pNETs 是否有功能,均可考虑原发灶切除。

② 减瘤手术(建议切除>90%的病灶):应当认真评估患者的获益风险比。对于有症状的功能性

pNETs 患者,减瘤手术(切除>90%的病灶)有助于积极控制激素的过量分泌,至于是否可延长生存目前尚有争论^[52-54]。对于 NF-pNETs 活检证实分级为 G1 或 G2,如果无弥漫性腹膜转移,减瘤术可能有助于延长患者的生存时间^[55]。

③ pNETs G3 和 pNECs:对于 pNETs G3 和 pNECs,同样建议采用胰腺癌的相关标准进行手术治疗。在制定手术决策前需经 MDT 讨论,全面评估手术的获益风险比。

(4) 遗传性 pNETs

对于合并 MEN1 的功能性 pNETs,除胃泌素瘤外,均建议手术切除;对于 MEN1 相关的 NF-pNETs,手术原则基本上同散发性 pNETs。对多发的 pNETs 如何切除尚有争议,但出现以下情况应考虑手术切除:① 肿瘤在既往 6~12 个月内生长加速;② 肿瘤>1 cm。MEN1 相关的 pNETs 即使发生转移,进展也比散发性 pNETs 慢,部分患者可以观察,不急于行手术治疗。

(5) 微创技术用于 pNETs

胰腺相关微创技术包括腹腔镜或机器人辅助下远端胰腺切除术、胰十二指肠切除术、剜除术和胰腺中段切除术。与开腹手术比较,微创手术具有术中出血少、术后康复快、住院时间短的优势。虽然目前尚缺乏前瞻性随机对照研究对两者进行直接比较的循证医学证据,然而回顾性病例对照研究表明,两者在手术安全性及围手术期并发症方面差异无统计学意义^[56]。患者的肿瘤学获益仍有待更多的临床研究证据支持,建议在有条件的专业胰腺肿瘤中心进行积极探索。

(6) 需要注意的问题

进展期 pNETs 患者手术后若需要长期应用 SSA 治疗,如患者有胆囊结石,会增加患胆汁淤积和胆囊炎的风险,建议同时行胆囊切除术。合并类癌综合征的患者在术前 4 d,需静脉应用 SSA,如奥曲肽,以防止出现类癌危象。

2. 术后治疗

(1) R0 或 R1 切除术后:目前仅有国内回顾性研究结果显示,pNETs 术后 SSA 治疗可降低复发率,改善患者的总生存时间(overall survival, OS)^[57-58]。尚无前瞻性随机对照临床研究证实 SSA、化疗或分子靶向药物等用于术后辅助治疗可使 pNETs 患者获益。部分有高危因素的患者可能在早期发生复发转移,生存时间缩短。常见的复发转移高危因素有 G2~G3 分级、淋巴结转移、神经或

脉管侵犯、梗阻性黄疸等^[41,59]。推荐患者参加辅助治疗的前瞻性临床研究。对于根治术后的 pNECs,由于恶性程度高,尽管缺少前瞻性临床研究数据,也推荐患者接受术后辅助治疗,包括全身治疗和(或)局部放疗,辅助化疗推荐采用 4~6 个周期顺铂或卡铂联合依托泊苷方案^[60]。

(2) R2 切除术后:对于减瘤术后的患者,应当按晚期 pNENs 患者的治疗策略进行全身和局部治疗。

3. 肝脏局部治疗

NELM 可通过手术、射频消融、动脉栓塞及选择性内放射治疗等局部治疗手段控制肝转移灶,有效减轻肿瘤负荷,减少激素分泌,改善患者的生活质量。虽然尚无前瞻性临床研究表明肝脏局部治疗能够改善患者的预后,但在临床实践中,上述局部治疗常与全身治疗联合进行,治疗流程见图 3。

(1) 外科手术治疗

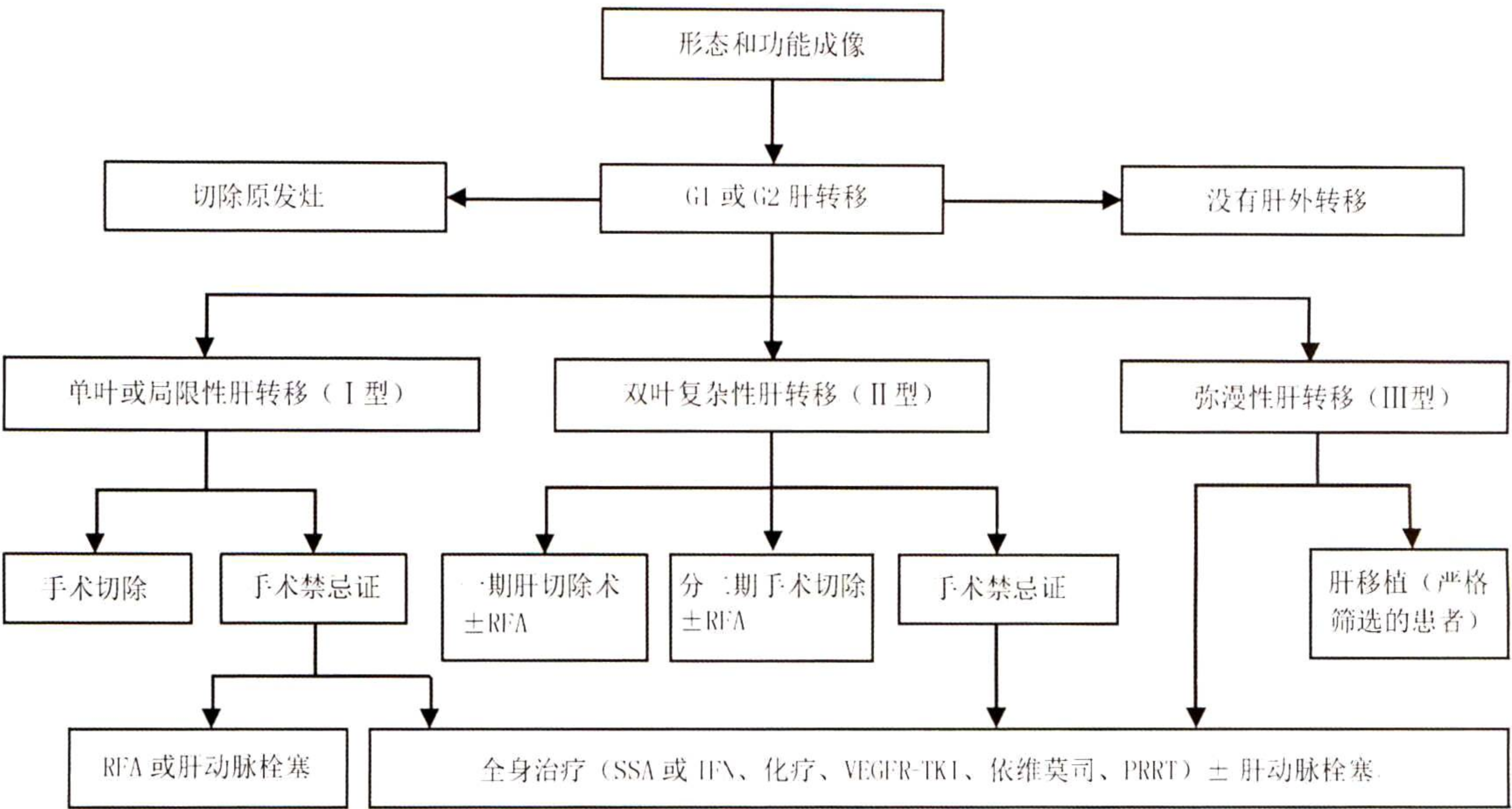
外科手术治疗策略主要依据肿瘤分级、原发灶部位、肝转移分型及临床症状决定,确保原发灶可切除(或已切除)、排除肝外转移,功能性残肝体积应 $\geq 30\%$,目标是 R0 或 R1 切除^[61]。

G1 或 G2 级 NELM 推荐手术切除(原发灶根治性切除+转移灶 R0 切除)。NET G3 肝转移分化良好,生物学行为更加偏向于 NETs,虽然缺乏高级别循证医学证据,但临床上仍推荐手术切除。NECs 生物学行为倾向腺癌甚至较腺癌差,肝转移瘤常多发、双叶分布,且术后复发率高,不推荐手术治疗。

2017 年欧洲神经内分泌肿瘤学会将肝转移分型分为 I 型(任何大小的单发病灶)、II 型(孤立转移灶伴较小转移灶,通常累及双叶)和 III 型(转移瘤弥散,双叶分布)。从可切除角度分析,残肝体积足够的前提下(残肝体积 $\geq 30\%$),I 型归为可切除,通过解剖性肝段切除、联合肝段切除或肝叶切除可达到 R0 切除;II 型归为潜在可切除,临床通过单纯手术或联合消融治疗可达到 R0 或 R1 切除;III 型定义为不可切除,不推荐手术治疗。在评估手术安全性的前提下,I 型和 II 型肝转移可考虑手术切除。

(2) 肝动脉栓塞

肝动脉栓塞主要包含单纯经动脉栓塞(transarterial embolization, TAE)、经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)和经动脉放疗栓塞(transarterial radioembolization, TARE)。推荐首选 TAE 治疗,病理分级比较差、分化较差、肿瘤负荷比较大等情况下可考虑采用 TACE。TAE 或



注：RFA：射频消融；SSA：生长抑素类似物；IFN：干扰素；VEGFR-TKI：血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂；PRRT：肽受体放射性同位素治疗

图 3 功能性胰腺神经内分泌瘤肝转移的治疗流程

TACE 常用于控制 pNETs 的肝转移灶,有效率超过 50%^[62-63],有可能延长无进展生存时间 (progression-free survival, PFS)^[64],但是否能够延长患者的 OS 尚无定论。对于功能性患者,肝转移无论大小都应行更加积极处理。对于肝转移灶无法切除、伴随的明显症状经 SSA 治疗也无法控制时,或肝转移瘤在全身治疗后进展、肿瘤负荷量大,可以选择肝动脉栓塞。TARE 主要指用发射 β 射线的放射性核素 ⁹⁰Y 标记的微球用于选择性内照射。TARE 的耐受性好于 TAE 或 TACE,但应警惕远期的放射栓塞导致的肝脏不良反应,例如肝硬化样的形态以及门脉高压,尤其是双叶均接受治疗、随访 2 年以上的患者^[65]。

(3) 射频消融治疗(radiofrequency ablation, RFA)

对于<3 cm 的肝转移瘤可行 RFA,症状缓解率达 70%~80%,缓解期可持续 10~11 个月^[66-67]。长径<3 cm 且数量不多的肿瘤,建议行 RFA 联合手术切除^[68]。

(4) 肝移植

当前有小样本的研究证实,不可切除的 pNETs 肝转移患者可在肝移植后获得长期生存^[69-71]。然而考虑肝移植本身的获益风险比,在术前需经 MDT 讨论,严格掌握适应证。有研究报道,采用米兰标准行肝移植的患者具有较好的临床获益^[69]。对于年龄<60 周岁(相对的)、原发灶已切除、同时无肝外转移和分化好的 pNETs(G1 或 G2),当其他手段难以控制临床症状时,肝移植可以作为一种治疗选择。

综上所述,针对 pNETs 肝脏转移的局部治疗,迄今多为小样本回顾性研究报告,缺乏前瞻性研究,尚无明确的适应证及治疗时机,对于其他部位转移灶的局部治疗也未达成共识。在控制全身病灶的前提下,主治医师可以根据临床经验考虑局部治疗。

4. pNETs 的药物治疗

pNETs 患者最常见的转移部位为肝脏,对于低中级别(G1 或 G2)无法手术切除的局部晚期及远处转移患者,应采取全身治疗联合局部治疗的多学科治疗模式;对于部分无症状的、肿瘤负荷较低同时疾病稳定的患者,可采用观察等待策略;而对于恶性程度较高的 NECs,应尽快采取全身治疗。

(1) pNETs G1 或 G2 的抗肿瘤增殖治疗

① 生物治疗:SSA 包括长效奥曲肽与兰瑞肽水凝胶。安慰剂对照的Ⅲ期 CLARINET 研究显示了兰瑞肽水凝胶对晚期 pNETs 的抗肿瘤增殖作用^[72]。该研究纳入了 204 例无功能、生长抑素受体显像阳性、Ki-67 指数≤10%的晚期肠胰 NETs(pNETs 占 45%)患者,96%的患者治疗前 3~6 个月疾病稳定,84%的患者为一线治疗;兰瑞肽水凝胶较安慰剂可显著延长患者中位 PFS(分别为未达到和 18 个月),同时长期使用安全性良好^[72]。CLARINET 扩展研究也证实了兰瑞肽水凝胶在疾病进展肠胰 NETs 患者中的疗效(PFS 为 14 个月)^[73]。

因此推荐 SSA 用于生长抑素受体阳性、生长缓慢、Ki-67 指数≤10%的晚期 pNETs 的一线治疗。尽

管 G2 或肝转移瘤负荷>25%的患者也能从 SSA 的治疗中获益,但 SSA 治疗的客观有效率(objective response rate, ORR)较低(<5%)^[72]。SSA 一线治疗 Ki-67>10%的 pNETs G2 是否优于其他治疗方法,缺少随机对照研究数据的支持。

② 分子靶向药物:舒尼替尼与索凡替尼均为口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),可抑制包括血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)在内的多种受体酪氨酸激酶。一项Ⅲ期安慰剂对照随机研究在 171 例疾病进展的晚期不可切除 pNETs 患者中比较了舒尼替尼(37.5 mg/d)与安慰剂的疗效,舒尼替尼组患者的中位 PFS 显著延长(分别为 11.4 和 5.5 个月, $P<0.001$),ORR 为 9.3%(安慰剂组为 0);舒尼替尼组患者有 OS 获益趋势(分别为 38.6 和 29.1 个月, $HR=0.73$, $P=0.094$)^[74-75]。Ⅲ期 SANET-p 研究中,索凡替尼治疗晚期疾病进展的 pNETs 患者(初治患者占 34%),中位 PFS 较安慰剂组显著延长(分别为 10.9 和 3.7 个月, $P=0.001$),ORR 为 19%(安慰剂组 2%)^[76]。

依维莫司是一种口服的 mTOR 抑制剂。Ⅲ期研究 RADIANT-3 中纳入 410 例低、中级别、疾病进展的晚期 pNETs 患者(40%为初治),依维莫司组患者的中位 PFS 为 11 个月,安慰剂组为 4.6 个月($P<0.001$),OS 有获益的趋势(分别为 44.0 和 37.7 个月, $HR=0.94$, $P=0.30$);依维莫司和安慰剂组的 ORR 分别为 5%和 2%^[77-78]。Ⅱ期 COOPERATE-2 研究结果显示,在疾病进展的晚期 pNETs 患者中,依维莫司联合 SSA(帕瑞肽)与依维莫司单药比较,ORR 有改善(分别为 20.3%和 6.2%),但未能延长 PFS^[79]。因此,目前 SSA 和分子靶向药物联合通常用于功能性 pNETs 的症状控制。

Belzutifan 为缺氧诱导因子-2 α 抑制剂。在一项Ⅱ期研究中,61 例 VHL 综合征相关非转移性肾细胞癌且既往未接受过药物治疗的患者口服 Belzutifan 120 mg/d 治疗,在 22 例合并 pNETs 的患者中,Belzutifan 治疗 pNETs 的 ORR 为 91%,14%的患者达到完全缓解;患者的中位至缓解时间为 5.5 个月,中位缓解持续时间未达到(中位随访时间 21.8 个月);常见的 3 级不良事件为贫血(8%)、高血压(8%)和疲乏(5%)^[80]。Belzutifan 已获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗无需立即手术的 VHL 相关肾细胞癌、中枢神经系统血管母细胞瘤或 pNETs,但尚未于中国上

市。

③ 化疗:链脲霉素联合氟尿嘧啶和(或)表阿霉素治疗晚期 pNETs G1 或 G2 的 ORR 为 35%~40%^[81-85],可用于肿瘤负荷较大患者的一线治疗,但链脲霉素尚未获批在我国使用。

回顾性研究结果显示,CAPTEM 方案[替莫唑胺(temozolomide, TEM)与卡培他滨联合化疗]治疗晚期 pNETs 的 ORR 为 54%~70%^[86-87]。一项前瞻性Ⅱ期研究对比了 CAPTEM 方案和 TEM 治疗疾病进展晚期 pNETs 患者($n=145$)的疗效,联合治疗(CAPTEM 方案)与 TEM 单药比较延长了 PFS(分别为 22.7 和 14.4 个月, $HR=0.58$, $P=0.022$);TEM 与 CAPTEM 组患者的 ORR(分别为 34%和 40%, $P=0.59$)与 OS(分别为 53.8 和 58.7 月, $HR=0.82$, $P=0.42$)差异无统计学意义^[88]。我国开展的前瞻性随机对照Ⅱ期研究 STEM 显示,TEM 联合替吉奥治疗晚期 pNETs(G1~G3)ORR 为 36.7%,中位随访时间 12.1 个月,中位 PFS、OS 均尚未达到^[89]。上述两项前瞻性Ⅱ期研究均显示 MGMT 低表达患者治疗后 ORR 较高^[88-89]。其他化疗方案还包括达卡巴嗪或奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物的化疗方案^[90-93]。

④ PRRT:PRRT 是应用治疗性放射性核素标记 SSA 靶向 NENs 细胞膜表面的生长抑素受体,利用核素的内照射作用杀伤肿瘤。因此,生长抑素受体显像是 PRRT 筛选的金标准。2018 年美国 FDA 批准¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗分化较好的 GEP-NENs。

目前,关于 pNETs 的 PRRT 治疗尚无前瞻性、随机对照的Ⅲ期临床研究等高级别证据,美国国立综合癌症网络、欧洲肿瘤学会、CSCO 等指南或共识推荐 PRRT 应用于生长抑素受体表达阳性的 pNETs 的二线及以上治疗。综合既往的回顾性及前瞻性研究结果显示,PRRT 在 pNETs 中的疾病控制率(disease control rate, DCR)为 83%(50%~94%),ORR 为 58%(13%~73%),PFS 为 25~34 个月,OS 为 42~71 个月^[94]。

上述治疗晚期 pNETs 药物使用的最佳顺序尚不确定,可根据肿瘤生长抑素受体表达、进展速度、肿瘤负荷、患者体力状态与合并症、治疗方法的不良反应及可及性等多种因素制定治疗方案。

(2) pNETs G3 抗肿瘤增殖治疗

pNETs G3 的治疗缺少大型前瞻性研究数据,回顾性研究采用的治疗方案包括 SSA、化疗[CAPTEM 方案、FOLFOX 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧

啟)、链脲霉素为基础的方案]、分子靶向药物(依维莫司、舒尼替尼)、PRRT 等。其中 SSA 可考虑用于生长抑素受体阳性且肿瘤进展缓慢、肿瘤负荷较小或不适合其他治疗方法的患者^[95-98]。铂类联合依托泊苷治疗 pNETs G3 的 ORR 远低于 NECs。

(3)pNECs 抗肿瘤增殖治疗

NECs 一线治疗推荐采用顺铂或卡铂联合依托泊苷方案。回顾性研究及前瞻性随机对照研究显示,顺铂或卡铂联合依托泊苷治疗晚期 NECs 的 ORR 为 30%~60%,中位 OS 为 11~19 个月^[99-102]。一线治疗也可选择 IP 方案(伊立替康联合顺铂),Ⅱ期及Ⅲ期随机对照研究证实 IP 方案治疗晚期 GEP-NECs 与 EP 方案(顺铂联合依托泊苷)疗效相似,ORR 为 42%~53%,PFS 为 5.1~5.8 个月,OS 为 10.2~10.9 个月^[101-102]。

目前无公认的 NECs 二线治疗方案。可考虑采用 FOLFOX 方案、FOLFIRI 方案(伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)、TEM 单药或 CAPTEM 等化疗方案^[103-105]。如果存在错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)或微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)或高肿瘤突变负荷,可考虑帕博利珠单抗治疗^[106-107]。也有小样本前瞻性研究结果显示,伊匹木单抗联合纳武利尤单抗治疗晚期 NECs 的 ORR 为 18%~26%,中位 PFS 为 1.9~2.0 个月,OS 为 5.8~8.7 个月^[108-110];我国学者报道 PD-1 抑制剂单药治疗晚期 NECs 的

ORR 为 18.7%~27.8%^[111-112]。GEP-NENs 可选择的一线治疗方案见表 4。

(4)控制症状的治疗

① 胰岛素瘤:患者可通过少食多餐、静脉输注葡萄糖来调节血糖。二氮嗪(氯甲苯噻嗪)可通过直接作用 β 细胞抑制胰岛素的分泌,控制患者的血糖水平,但是会引起水钠潴留,需要辅以利尿剂治疗^[10,113-114]。长效 SSA(奥曲肽、兰瑞肽)可控制生长抑素受体阳性胰岛素瘤患者的症状,但在某些患者中可能会加重低血糖,需谨慎使用和严密观察^[115]。小样本研究提示,mTOR 抑制剂(雷帕霉素、依维莫司)对转移性胰岛素瘤的低血糖症具有一定的疗效^[116-117]。糖皮质激素、干扰素 α(interferon α, IFN-α)和 PRRT 也对控制某些患者的低血糖有效^[118]。

② 胃泌素瘤:组胺 H2 受体抑制剂(西咪替丁以及法莫替丁等)和 PPI(奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑等)能够控制胃酸过量分泌引起的 ZES。其中 PPI 每次给药后的作用时间较长,且长期使用安全性良好,是抑制胃酸分泌的首选药物,推荐起始剂量为奥美拉唑 60 mg 1 次/d 口服^[119]。H2 受体抑制剂同样有效,但所需要剂量较大。虽然 SSA 也可同时下调胃泌素和胃酸水平,但因非口服制剂而较少使用。长期使用 PPI 的患者应每年检测维生素 B12 的水平。长期使用 PPI 可能会增加骨折尤其是髌骨骨折的风险以及低镁血症^[120-122]。部

表 4 胃肠胰神经内分泌肿瘤可选择的一线治疗方案

药物或治疗方案	证据等级	肿瘤有无功能	分级	原发灶	适用范围	常见不良反应
SSA	1A	有或无	G1~G2 (Ki-67<10%)	胃肠胰	SSTR(+),肿瘤负荷较小,生长缓慢	一过性腹泻、腹痛、腹胀、恶心
链脲霉素+氟尿嘧啶	2A	有或无	G1~G2	胰腺	疾病进展或肿瘤负荷大或有症状	肾功能异常、乏力、恶心
替莫唑胺+卡培他滨或替吉奥	2A	有或无	NET G1~G3	胰腺	疾病进展或肿瘤负荷大或有症状	血细胞减少、恶心、呕吐、腹泻、乏力
依维莫司	1A	有或无	G1~G2	胃肠胰	胰岛素瘤或疾病进展	口腔炎、腹泻、皮疹、高血糖、肺炎
舒尼替尼	1A	有或无	G1~G2	胰腺	疾病进展	高血压、手足综合征、腹泻、乏力、血细胞减少
索凡替尼	1A	有或无	G1~G2	胃肠胰	疾病进展	高血压、蛋白尿、腹泻、高甘油三酯血症
顺铂或卡铂+依托泊苷	1A	有或无	NECs	胃肠胰	-	血细胞减少、粒缺伴发热、食欲下降、乏力、肝酶异常
顺铂+伊立替康	1B	有或无	NECs	胃肠胰	-	血细胞减少、粒缺伴发热、食欲下降

注:SSA:生长抑素类似物;NET:神经内分泌瘤;NECs:神经内分泌癌;1A:严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究;1B:严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究;2A:一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例对照研究;2B:一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例对照研究;3:非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点;-为无数据

分患者即使在手术切除肿瘤后仍可能存在胃酸分泌过多,因此 PPI 的治疗应避免突然中断。

③ 其他功能性 pNETs:SSA 对于 RFTs 的症状控制疗效显著,尤其对于胰高血糖素瘤、生长激素瘤及 VIP 瘤患者。在某些对 SSA 疗效不佳的功能性 pNETs 患者中,IFN-α 单药或与 SSA 联合治疗可用于控制症状。对于有库欣综合征的异位分泌 ACTH 释放激素或 ACTH 的 pNETs 患者,治疗首选药物包括类固醇合成抑制剂,如美替拉酮和(或)酮康唑。难治性库欣综合征的治疗选择包括联合使用肾上腺抑制药物,包括米托坦、依托咪酯、米非司酮或 11-β-羟化酶抑制剂 Osilodrostat^[123],SSA 可能对少数患者有效。此外,肿瘤进展迅速的不可切除患者可以选择双侧肾上腺切除术^[124]。

pNETs 的治疗流程图见图 4。

(七)随访

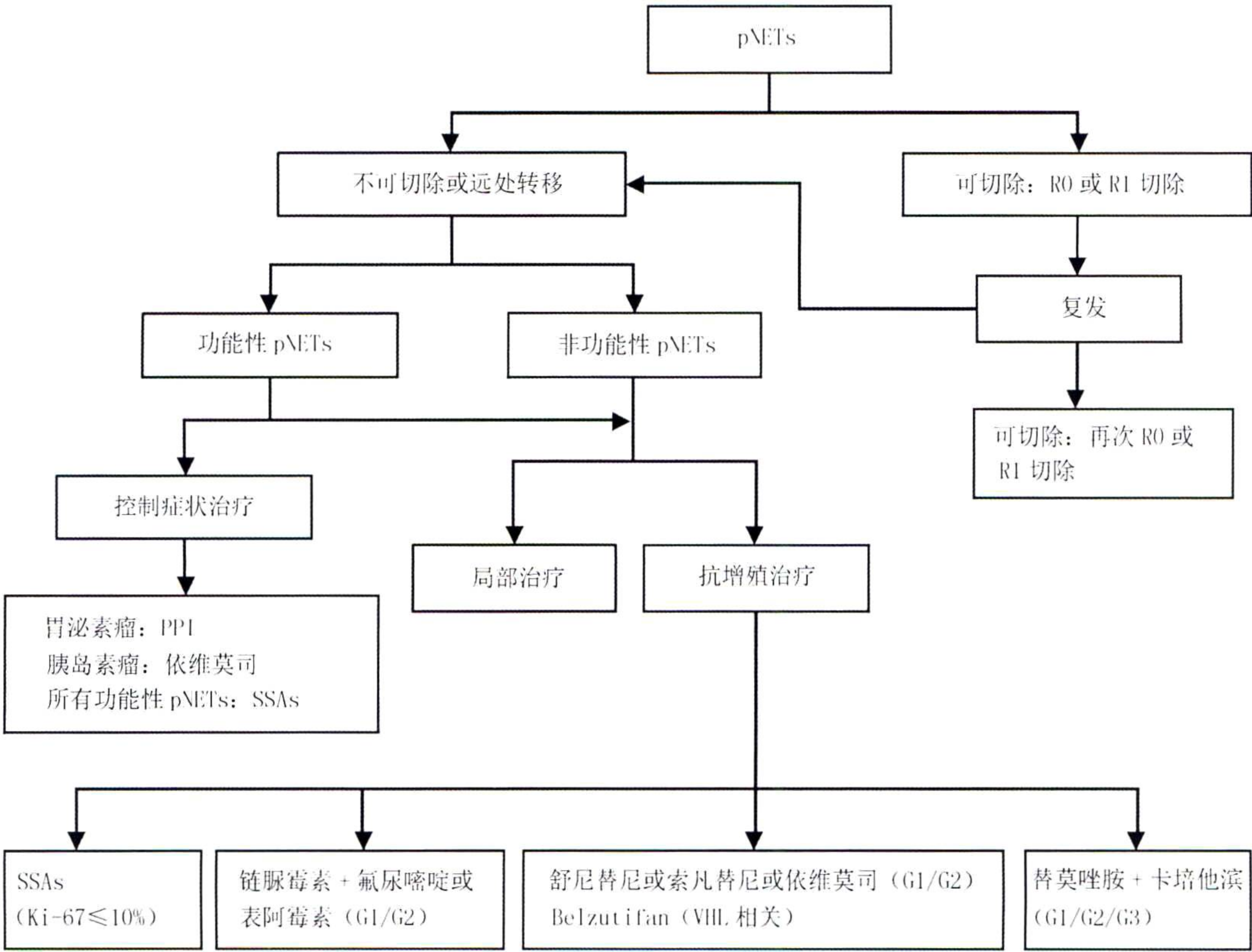
目前认为,所有的 NETs 都是具有恶性潜能的肿瘤,应进行终身随访。根治性切除术后的 pNETs, Ki-67<5%的患者可每 6 个月随访 1 次, Ki-67≥5% 的患者每 3~6 个月随访 1 次,5 年后可延长至 1~2 年随访 1 次;若出现症状,应随时复查。对于未手术切除的低危患者,第 1 年应每 3 个月随访 1 次,以后

每半年随访 1 次至少 3 年,之后每年随访 1 次。已有远处转移的 pNENs 患者,应当每 3~6 个月随访 1 次。接受治疗的患者随访时间需相应缩短, pNECs 患者应按照腺癌的随访要求进行。随访项目推荐 CT 或 MRI 和血清 CgA、NSE 等检查,对于生长抑素受体阳性的 pNENs,每 12~36 个月可结合生长抑素受体显像进行随访。

二、GI-NENs

(一)临床特征及预后

1. 胃神经内分泌肿瘤 (gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs):分化良好的胃神经内分泌瘤 (gastric neuroendocrine tumors, g-NETs) 根据病因及发病机制的不同可分为 3 种亚型,不同分型患者的临床特征及预后不同^[125]。1 型、2 型 g-NETs 是由高胃泌素血症引起的肠嗜铬样 (enterochromaffin-like, ECL) 细胞 NETs。1 型 g-NETs 较常见,是由(自身免疫性)萎缩性胃炎胃酸缺乏引起,复发率高,临床通常因消化不良、大细胞或缺铁性贫血经胃镜检查时发现,多数预后良好,罕见转移^[126-127]。2 型g-NETs 的高胃泌素血症则是由于(十二指肠或胰腺)胃泌素瘤引起,患者表现为 ZES(烧心反酸、腹痛,或伴腹泻),且多数患者为 MEN1。3 型 g-NETs



注: pNETs:胰腺神经内分泌瘤; PPI:质子泵抑制剂; SSA:生长抑素类似物; VHL:视网膜-小脑血管瘤疾病

图 4 pNETs 的治疗流程图

无背景疾病,血清胃泌素不高,胃酸分泌正常,约 50%的患者确诊时有转移(淋巴结或远处转移),多数患者无症状,少数因消瘦、呕血、贫血就医而确诊^[128](表 5)。分化差的胃神经内分泌癌(gastric neuroendocrine carcinomas, g-NECs)恶性度高,临床表现及生物学行为类似胃腺癌,预后较差。

2. 十二指肠神经内分泌肿瘤(duodenal neuroendocrine neoplasms, d-NENs):75%的 d-NENs 长径<2 cm,大多局限在黏膜层及黏膜下层,虽然>95%的 d-NENs 分泌 GI 肽或胺,但 90%的患者没有明显的症状,临床上多由于消化不良行胃镜检查时发现^[129]。10%的患者可有症状,包括 ZES(10%)、类癌综合征(4%)以及其他症状(<1%)^[130]。40%~60%的 d-NENs 伴随区域淋巴结转移^[130-132]。

d-NENs 可分为十二指肠胃泌素瘤(约占所有 d-NENs 的 48.3%)、生长抑素瘤(约占所有 d-NENs 的 43%)、无功能性 d-NENs(即没有临床症状但免疫组化提示 5-HT 或降钙素等为阳性的肿瘤)、复合神经节细胞瘤或神经瘤和 NEN(旧称节细胞性副神经节瘤)和 NECs^[132-133]。散发性 ZES 胃泌素瘤患者中,d-NENs 占 50%~88%;MEN1 或 ZES 胃泌素瘤患者中,d-NENs 占 70%~100%^[13,134]。另外,由于壶腹周围与非壶腹周围的 d-NENs 的临床、病理学和免疫组化等特征有较大差异,可将 d-NENs 分为壶腹周围 NENs(占有所有 d-NENs 的 20%)及非壶腹周围 NENs;50%~60%的壶腹周围 NENs 存在黄疸,易出现疼痛、呕吐及腹泻等不适;壶腹周围 NENs 更易伴随 NF-1(约占 18%),且 25%~100%患者生长抑素的免疫组化为阳性,但是壶腹周围 NENs 很少表现出生长抑素分泌相关的临床症状^[129,135-136]。复合神经节细胞瘤或神经瘤和 NENs 多位于壶腹周围,肿瘤较大,并侵犯黏膜肌层^[134-136]。

3. 空回肠 NENs:NETs 是美国患者回肠最常见的肿瘤^[137],但在亚洲人群中空回肠 NETs 发病率低^[3,7]。大多是由于发现转移灶后寻找原发灶或不经意间发现。原发灶引起的最常见的症状为非特异性腹痛,腹痛的主要原因是小肠蠕动障碍、小肠梗阻及肠系膜纤维化引起的肠系膜缺血等^[138-140]。

在转移性小肠 NENs 中,有 20%~30%的患者可表现类癌综合征,其中分泌性腹泻占 60%~80%,面部潮红占 60%~85%,还有 20%表现为类癌心脏病(carcinoid heart disease, CHD)及右心纤维化^[140-142]。95%的肝转移患者表现为类癌综合征,另外腹膜后转移及卵巢转移(约占 5%)分泌过量的速激肽或 5-HT 可越过肝脏直接引起全身性的类癌综合征。此外,肠道缺血也是除类癌综合征外可引起腹泻及腹痛症状的因素。

类癌危象是类癌综合征的严重并发症,通常是由体力活动、麻醉、手术或化疗等引起的潜在致命性的激素大量分泌,临床上常表现为突然出现严重而普遍的皮肤潮红,常持续数小时至数日;腹泻明显并伴有腹痛;严重的支气管痉挛;中枢神经系统症状常见,自轻度头晕、眩晕至嗜睡和深度昏迷;心动过速、心律紊乱、高血压或严重低血压。血 5-HT 和尿 5-HIAA 明显增高,激发试验阳性。

4. 阑尾 NENs:阑尾 NENs 约占阑尾肿瘤的 11%~18%^[143-144],占肠道 NENs 的 16%~38%^[145-146];好发年龄约为 40 岁^[147-148],70%的肿瘤位于阑尾尖部^[149-150]。由于没有特异的症状,大多系其他原因进行阑尾切除术后病理检查中偶然发现,几乎不合并类癌综合征。肿瘤≤1 cm、浸润深度在浆膜下或浸润阑尾系膜<3 mm、切缘阴性的患者属于低度恶性,预后较好,阑尾切除术后多无复发风险;而位于阑尾根部、肿瘤>2 cm 以及深度浸润或切缘阳性的

表 5 3 种类型 g-NETs 的临床特征及预后

疾病类型	男女患者比例	所占比例 (%)	高胃泌素血症	胃窦 G 细胞增生	胃酸分泌	背景黏膜	ECL 细胞增生	病理分级	临床分期及占比	转移率(%)	5 年生存率
1 型	0.4 : 1	80~90	是	是	低胃酸或胃酸缺乏	萎缩性胃炎	是	G1 G2(罕见) G3(个别)	I~II 期:95% III 期:4% IV 期:1%	1~3	约 100%
2 型	1 : 1	5~7	是	否	高胃酸	壁细胞增生	是	G1 G2(罕见)	I~II 期:70% III 期:20% IV 期:10%	10~30	60%~90%
3 型	2.8 : 1	10~15	否	否	正常	无特异改变	否	G1(罕见) G2 G3(罕见)	I~II 期:38% III 期:32% IV 期:30%	50	<50%

注: g-NETs:胃神经内分泌瘤; ECL:肠嗜铬样

患者复发风险较高。

5. 结直肠 NENs: 早期没有症状, 晚期症状与结直肠癌类似, 表现为腹痛、肛周坠胀感、贫血及便血等。另外, 原发肿瘤或肝脏转移引起的占位效应可引起相应症状。结肠 NENs 多数为 NECs, 预后较差, 5 年生存率约为 43%~50%, 大部分患者确诊时已出现转移, 转移性结肠 NENs 的生存时间仅为 5 个月^[3]。直肠 NENs 大多表现为直肠息肉, 多数为 NETs, 总的转移率为 2.3%; <1 cm 直肠 NETs 发生淋巴结转移概率约为 1%~4%, >2 cm 的息肉以及淋巴血管受侵犯的直肠 NENs 更易发生转移^[151]。

(二) 生化指标

与 pNENs 一样, 血浆 CgA 是常用的肿瘤标志物。类癌综合征的患者肿瘤分泌 5-HT, 但不建议检测血清 5-HT。5-HIAA 是 5-HT 的代谢产物, 24 h 尿 5-HIAA 检测类癌综合征的灵敏度和特异度分别为 90%以上和 90%^[152]。某些食物和药物会导致血浆 5-HIAA 水平升高, 检测时应严格控制饮食, 防止出现假阳性和假阴性的情况^[153]。但目前我国 CgA 及 5-HIAA 检测均未应用于临床。

必要的生化检测是 g-NETs 分型诊断的重要依据。1 型和 2 型患者血清胃泌素升高, 3 型血清胃泌素正常。根据内镜、病理及临床表现特点, 怀疑 1 型 g-NETs 的患者可化验抗胃壁细胞抗体、内因子抗体、维生素 B12 水平以协助诊断自身免疫性胃炎。病理诊断为 g-NECs 的患者无需做血清胃泌素检测, 而肿瘤标志物 NSE、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 可能升高。

胃泌素瘤常见于十二指肠和胰腺, 因此病理诊断为十二指肠 NENs 的患者, 推荐进行血清胃泌素检测, 以排查胃泌素瘤。

血 NSE 在胃肠道 NENs G1 或 G2 中没有诊断价值, 但部分晚期患者可见升高, 也可用于 NECs 患者的病情监测。

(三) 辅助检查

1. 内镜检查及 EUS

(1) 胃: 内镜检查对 g-NENs 的诊断和临床分型至关重要。1 型 g-NETs 内镜下表现为胃底或胃体的息肉或隆起, 75% 为多发性病灶, 77% 肿瘤最大径 <1 cm, 伴萎缩性胃炎内镜表现^[154-155]。需要注意的是, 自身免疫性萎缩性胃炎是泌酸区 (胃体胃底) 萎缩而非泌酸区 (胃窦) 相对正常, 且其萎缩是整个泌酸区同步进行性萎缩, 明显有别于幽门螺杆菌感染引起的萎缩性胃炎 (萎缩发生是先胃窦再胃体、

先小弯再向大弯的进展模式)。怀疑 1 型 g-NETs, 镜下活检除了取息肉病灶以外, 还要在胃底、胃体和胃窦各取 2 块黏膜以评估背景疾病^[156]。对于少数肿瘤长径 ≥1 cm 的患者治疗前应行 EUS 评估 T 分期。2 型 g-NETs 内镜表现类似 1 型, 胃底或胃体多发、小息肉样隆起, 但背景为肥厚性胃炎样表现, 常伴有高胃酸导致的多发性溃疡, 胃窦部正常。怀疑 2 型 g-NET 时, 内镜尽量深入十二指肠至下角, 甚至升部, 仔细观察, 排查十二指肠胃泌素瘤。3 型 g-NETs 和 g-NECs 内镜下均为单发病灶, 可发生于全胃任何部位, 胃黏膜正常或各种炎症。

(2) 直肠: 大多数直肠 NETs 在体检中偶然发现, 常位于直肠中部前壁或侧壁 (距离肛门直肠交界处 4~8 cm), 约 80% 长径 <1 cm, 少数长径 >2 cm。长径 >1 cm 者, 尤其是长径 >2 cm 应警惕淋巴结和远处转移; 内镜表现一般为圆形或类圆形扁平隆起, 表面黏膜为光滑正常黏膜, 色泽常显浅黄色^[157-158]。瘤体可呈亚蒂状、充血伴中央凹陷、糜烂和溃疡等表现, 提示肿瘤可能存在浸润及远处转移, 但尚无定论^[159]。

(3) EUS: 内镜下治疗前评估瘤体大小、浸润深度、区域淋巴结转移是关键。研究显示, EUS 对 NETs 病变的浸润深度评估的准确率在 91%~100%^[160-162]。

2. 影像学检查

常规的影像学手段 (CT 或 MRI) 及分子影像的适用要点参见 pNENs 部分。1 型 g-NETs 无需常规行 CT、MRI 或生长抑素受体显像, 但对于肿瘤长径 ≥1 cm 的患者治疗前应行 EUS, 并行全身影像学检查以明确分期。2 型 g-NETs 由于易合并 MEN1, 应当行包括垂体、甲状旁腺、胸腹部等部位的全身检查。3 型 g-NETs 和 g-NECs 应该参照胃腺癌进行全身检查。由于原发灶不明 NENs 多为小肠来源, CT 小肠造影和 MRI 小肠造影有助于发现和诊断小肠病变, 两种成像的价值相当, 生长抑素受体 PET-CT 显像也有助于发现较为隐匿的原发灶。直肠 NETs 建议行 EUS 及盆腔 MRI 判断肿瘤的 T、N 分期。

(四) 病理学特征

胃肠 NENs 的分级标准与胰腺一致 (具体内容参见 pNENs 病理学特征部分)。

1. g-NENs 的病理学特征^[128]

g-NENs 与胰腺和肠道 NENs 不同的是高分化 g-NETs 因其发病机制不同分为 3 个临床病理亚型。

1 型和 2 型 g-NETs 在病理上有许多共同之处,

两者均来源于胃底和胃体分泌组胺的 ECL 细胞,故肿瘤只定位于胃底和胃体,呈多发息肉样病变,肿瘤细胞除了表达神经内分泌标志物 CgA、Syn、CD56、INSM1 外,所有 ECL 细胞 NETs VMAT2、HDC 和 SSTR2A 呈阳性。ECL 细胞 NETs 通常表现为小叶和(或)小梁结构,由分化良好的细胞组成,具有嗜酸性胞浆和均一圆形细胞核,缺乏明显核仁,核分裂象很少,没有坏死,病理分级多为 G1 或 G2, G3 罕见。1 型和 2 型 g-NETs 背景胃黏膜均存在 ECL 细胞的单纯性增生、线性增生、微结节性增生、腺瘤性增生以及异型增生等各种不同程度的增生性病变。两者不同之处在于基础病因不同所致背景胃黏膜改变不同,1 型 g-NETs 背景黏膜显示胃底和胃体固有腺萎缩,常伴肠化和假幽门腺化生,胃窦黏膜可见胃泌素 G 细胞增生(Gastrin 阳性);而 2 型 g-NETs 与之相反,背景胃黏膜显示壁细胞增生,胃窦黏膜胃泌素 G 细胞不增生(长期使用抑酸药者除外)。

3 型 g-NETs 可以来自胃内各种神经内分泌细胞(例如分泌血清素的 EC 细胞、分泌胃泌素的 G 细胞和分泌生长抑素的 D 细胞,也可以来自 ECL 细胞),常单发,无部位特异性,病理分级范围为 G1~G3,与 1 型和 2 型 g-NETs 不同之处在于背景胃黏膜没有明显萎缩或增生,也没有神经内分泌细胞系列增生现象。

病理医师在诊断 g-NETs 时,不仅要根据 Ki-67 指数和核分裂给出明确的病理分级(NET G1、G2、G3),同时还要描述肿瘤周围背景胃黏膜是否正常,是否有萎缩性胃炎或壁细胞增生以及是否有神经内分泌细胞系列增生等改变。可根据肿瘤周围背景胃黏膜改变,并结合胃镜所见及临床病史(胃泌素水平、壁细胞抗体等)对 g-NETs 提出初步分型诊断。

g-NECs 及 MiNENs 的病理形态特点和诊断标准与胰腺一致(具体内容参见 pNENs 病理学特征部分)。

2. 肠道 NENs

(1)组织学特征:肠道 NENs 具有 NENs 的组织形态特征,组织分级标准参考 2019 版 WHO 消化系统诊断标准^[128]。

(2)免疫表型特征:病理组织学诊断应当采用 HE 染色观察,通过使用几种抗体(CgA、Syn、INSM1)的免疫组化染色来辅助鉴别诊断,各标志物有不同程度的特异度和灵敏度。需要特别指出的是,CgB 辅助诊断结直肠 NETs,黏液和 CEA 辅助诊断 MiNENs。与 pNETs 相似,转录因子常用来提示

原发部位。中肠 NETs 表达 CDX2,十二指肠 NETs 还可表达 ISL1、PDX1,而来自结直肠的 NETs 常表达 SATB2,后肠 NETs 也表达 PSAP。NECs 的发生机制与多种转录因子相关,无器官特异性,目前尚无生物标志物可用于鉴别消化系统 NECs 的原发部位。

生长抑素受体染色支持 NETs 诊断,并有助于区分 NETs G3 和 NECs。但在十二指肠产生生长抑素的 D 细胞 NETs 中,SSTR2 明显缺失,而肿瘤表达 SSTR5。

免疫组化 Rb 和 p53 见 pNENs 部分。

(3)分子变异:结直肠 NECs 也常发生与腺癌相似的 KRAS、APC 基因变异。20%~50% 结直肠 NECs 发生 BRAF V600E 突变,右半结肠较多见^[163]。可通过下一代测序进行多基因突变分析。对 BRAF 突变的检测也可采用免疫组化初筛的方法^[164-165]。

在少数结直肠 NENs 及 MiNENs 中也发现微卫星不稳定状态。一般而言,dMMR 相当于 MSI-H,错配修复功能完整相当于微卫星稳定或低度微卫星不稳定。可采用免疫组化初筛,基因检测进一步证实。

(五) GI-NENs 的治疗

1. GI-NENs 的手术及内镜下治疗

(1) g-NENs

不同分型的 g-NENs 的治疗原则不同。

① 1 型 g-NETs:1 型 g-NETs 患者首选内镜下治疗并定期随访。对于<1 cm 的多发肿瘤,经活检证实后可行内镜下切除或随访观察(长径<0.5 cm);对≥1 cm 的 g-NENs,应当行 EUS,根据浸润深度和淋巴结转移情况决定内镜下切除还是外科手术切除。1 型 g-NETs 为散在多发,内镜切除难以清除所有病灶,因此胃内复发常见^[166]。对于多发性、内镜切除后反复复发的 1 型 g-NETs 患者可考虑使用 SSA。多个小样本研究结果显示,SSA 的使用可减少复发^[167],但具体用法和疗程还缺乏前瞻性的大样本研究。国内研究表明,中药治疗对于 1 型 g-NETs 减缓复发及改善症状具有一定作用^[168-169]。

② 2 型 g-NENs:2 型 g-NENs 非常罕见,继发于胃泌素瘤。如胃泌素瘤可切除则建议行外科手术。如原发胃泌素瘤不可切除或伴不可切除远处转移,则建议高剂量 PPI 联合全身系统性治疗。胃泌素瘤往往与 MEN1 相关,可能伴发甲状旁腺、垂体等病变,建议对该类患者进行 MDT 讨论以明确治疗方案。

③ 3 型 g-NETs 和 g-NECs: 3 型 g-NETs 患者, 当肿瘤侵及固有肌层(T2)及以上或伴淋巴结转移, 推荐行根治性切除+淋巴结清扫; 如肿瘤<1 cm, 未侵及固有肌层, 病理为 NET G1 的患者可行内镜下治疗。g-NECs 外科手术机会少, 切除范围及淋巴结清扫范围同胃腺癌的手术原则^[170]。

(2) d-NENs

① 壶腹周围: 建议外科手术切除, 手术方式主要以胰十二指肠切除为主^[171]。对于病理低级别, 局限于黏膜层或黏膜下层、长径<2 cm 的壶腹周围 d-NENs, 如能保证切缘阴性和手术安全性, 可在经验丰富的中心开展局部切除^[7, 172]。

② 非壶腹周围: ≤1 cm 的 d-NENs, 如局限于黏膜或黏膜下层、低级别(G1)且不伴淋巴结转移, 建议内镜下切除^[173-174]。对于 1 cm<肿瘤≤2 cm、局限于黏膜或黏膜下层、低级别(G1)且无淋巴结转移的非壶腹周围 d-NENs, 治疗方式可考虑局部切除或内镜下切除, 此部分肿瘤行内镜切除难度较高, 并发症相对多见, 切缘阳性风险高, 建议外科医师与内镜医师充分沟通, 谨慎地选择治疗方案^[175-176]。对于肿瘤>2 cm 或浸润肌层及以上或病理分级 G2 或 G3 或伴淋巴结转移, 则建议外科手术切除, 根据淋巴结转移情况行淋巴结清扫。

经内镜下切除的 d-NENs, 如术后病理提示肿瘤浸润固有肌层及以上(≥T2)或病理分级 G2 或 G3 或切缘阳性, 则应根据患者一般情况和意愿决定是否行根治性手术切除。

(3) 空回肠 NENs

根治性切除+淋巴结清扫(包括肠系膜周围淋巴结)为首选的治疗方式, 推荐区域淋巴结清扫数目≥8 枚。因小肠 NENs 有多发倾向, 术中必须仔细探查全小肠。由于接受 SSA 治疗的患者发生胆石症的概率增高, 可考虑同时切除胆囊, 但目前尚无前瞻性研究证实患者可因此获益^[177-178]。对于存在远处转移的患者, 建议通过 MDT 讨论制定手术方案, 无论转移灶可否切除, 切除原发灶可能为患者带来生存获益, 尤其是有肠梗阻风险的患者。对于有激素分泌症状或者为其他治疗做准备的患者, 可考虑行姑息性减瘤手术。

(4) 阑尾 NENs

阑尾 NENs 建议外科手术治疗, 手术方式包括单纯阑尾切除术和右半结肠切除术+区域淋巴结清扫。≤1 cm 的阑尾 NETs 仅行单纯阑尾切除术即可; 1 cm<肿瘤≤2 cm 的阑尾 NETs, 建议行单纯阑

尾切除术, 如伴有高危因素(R1 或 R2 切除、伴淋巴结转移、肿瘤位于阑尾根部、肿瘤侵犯系膜>3 mm、伴有神经血管侵犯、肿瘤分级为 G2 或 G3), 则建议行右半结肠切除术+区域淋巴结清扫; >2 cm 的阑尾 NETs 或 NECs 则建议行右半结肠切除术+区域淋巴结清扫^[179]。

(5) 结肠 NENs

结肠 NENs 建议行根治性手术切除, 手术切除范围和区域淋巴结清扫范围参照结肠腺癌。对于肿瘤<2 cm、不伴淋巴结转移且病理分级为 G1 或 G2 的结肠 NENs 患者可考虑内镜下切除, 内镜下切除切缘阳性者需要行补救性根治性手术(结肠切除术+区域淋巴结清扫)。对伴有不可切除远处转移的结肠 NENs, 如出现原发部位梗阻、出血或穿孔, 则可考虑行姑息性原发灶切除术。

(6) 直肠 NENs

① <1 cm 的直肠 NETs: 分期为 T1、不伴淋巴结转移且病理分级为 G1 或 G2, 建议内镜下切除; 分期为 T2、不伴淋巴结转移且病理分级为 G1 或 G2, 建议局部切除。

② 1~2 cm 的直肠 NETs: 分期为 T1、不伴淋巴结转移且病理分级为 G1 或 G2, 建议局部切除; 分期≥T2 或伴淋巴结转移, 建议根治性手术切除, 手术切除范围和区域淋巴结清扫范围参照直肠腺癌。

③ >2 cm 或 G3 直肠 NETs: 建议行根治性手术切除, 手术切除范围和区域淋巴结清扫范围参照直肠腺癌。

④ 直肠 NECs: 建议行根治性手术切除, 手术切除范围和区域淋巴结清扫范围参照直肠腺癌。

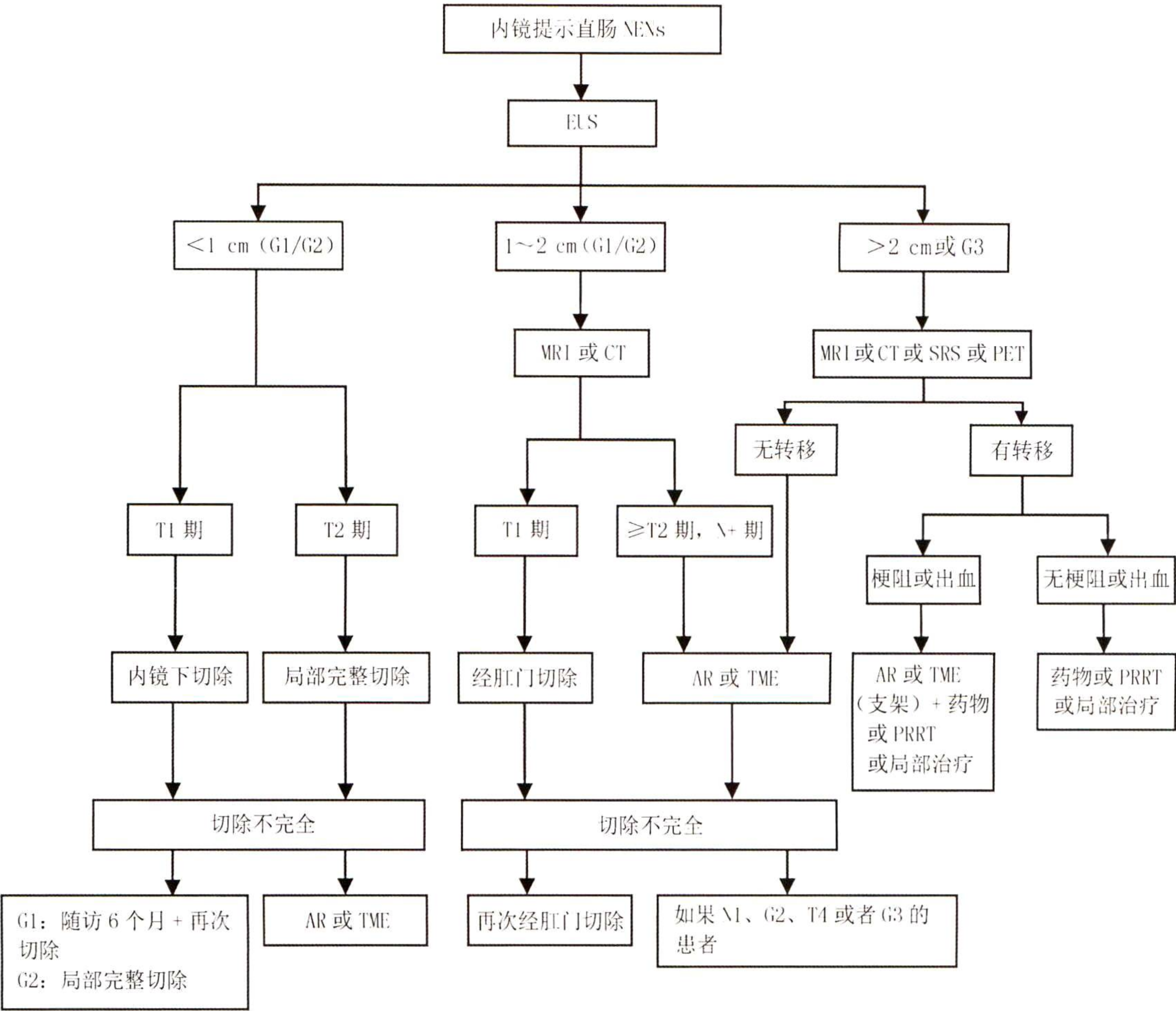
直肠 NENs 的具体诊疗流程参见图 5。

与 pNENs 一样, 肝脏是 GI-NENs 最容易出现远处转移的部位(具体内容参见 pNENs 肝脏局部治疗部分)。GI-NETs G1、G2 术后不推荐辅助治疗, NETs G3 和 NECs 可考虑辅助化疗。

2. 晚期 GI-NENs 的抗肿瘤增殖治疗

(1) 药物治疗: 目前可用于晚期 GI-NETs G1、G2 的抗肿瘤增殖药物包括 SSA、依维莫司、索凡替尼等。NET G3 或 NECs 患者治疗参见 pNENs 药物治疗部分。对于无症状的、肿瘤负荷较低同时疾病稳定的 GI-NETs 患者, 可采取观察等待策略。

安慰剂对照Ⅲ期临床研究 PROMID 结果证实, 一线治疗使用长效奥曲肽可以显著延长晚期中肠 NETs 患者(G1 占 95.3%) 中位疾病进展时间(分别



注：NENs:神经内分泌肿瘤；EUS:超声内镜；MRI:磁共振成像；SRS:生长抑素受体显像；PET:正电子发射断层显像；AR:直肠前切除术；TME:全直肠系膜切除；PRRT:肽受体放射性同位素治疗

图5 直肠 NENs 的诊疗过程

为 14.3 和 6.0 个月, $P=0.000\ 072$)^[180]。CLARINET 研究纳入 3~6 个月内疾病无进展的 Ki-67 指数 $\leq 10\%$ 的晚期肠胰 NETs 患者, 兰瑞肽水凝胶皮下注射对比安慰剂治疗, 兰瑞肽组中位 PFS 尚未达到, 安慰剂组中位 PFS 为 18.0 个月 ($P<0.001$)^[72]。因此推荐 SSA 用于生长抑素受体阳性、生长缓慢、Ki-67 指数 $\leq 10\%$ 的晚期 GI-NETs 的一线治疗。SSA 一线治疗 Ki-67 $>10\%$ 的 G2 GI-NETs 是否优于其他治疗方法, 缺少随机对照研究数据支持。

RADIANT-4 是一项对比依维莫司与安慰剂治疗非功能性 6 个月内疾病进展的晚期 GI-NETs 和肺 NETs 的 III 期临床研究, 结果显示, 依维莫司组的中位 PFS 长于安慰剂组 (分别为 11 和 3.9 个月, $P<0.000\ 01$), 并降低 52% 的疾病复发率和死亡率^[181]。

随机对照 III 期 SANET-ep 研究中, 纳入 198 例 1 年内疾病进展的晚期非胰腺 NETs 患者 (GI-NETs 占 47%, 初治患者 33%), 与安慰剂比较, 索凡替尼使 PFS 延长 5.4 个月 (研究者评估 PFS 为 9.2 和 3.8

个月, $P<0.000\ 1$), 索凡替尼组 ORR 也显著高于安慰剂组 (分别为 10% 和 0)^[182]。

另外, IFN- α 可用于缺少其他有效治疗方法的晚期 GI-NETs 的抗肿瘤增殖治疗^[183-184]。化疗药物治疗晚期 GI-NETs 的疗效较 pNETs 差。在一项系统评价中, 化疗治疗晚期 GI-NETs 的 ORR 为 11.5%^[185]。对于其他治疗方法无效、Ki-67 指数较高或肿瘤显著进展的患者可考虑化疗, 方案包括 CAPTEM 及 FOLFOX 方案等^[186]。

(2) PRRT: NETTER-1 研究是 PRRT 首个 III 期国际多中心随机对照研究, 入组的是不可手术的既往长效奥曲肽 30 mg 治疗进展的中肠 NETs 患者, 治疗组为 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+长效奥曲肽 30 mg, 对照组为长效奥曲肽加量至 60 mg, PFS 为主要研究终点, PRRT 组较对照组 PFS 显著延长 (28.4 和 8.5 个月, $P<0.001$), ORR 分别为 18% 及 3%^[187], 2021 年公布的 OS 结果为 48 和 36.3 个月, 虽然差异无统计学意义, 但 PRRT 组症状缓解和生活质量评分均优于对

对照组,后续抗肿瘤治疗少于对照组^[188]。目前,PRRT 推荐用于生长抑素受体表达阳性的转移性 G1、G2 级 GI-NETs 的二线及以上治疗。对于 NET G3 及 NECs,回顾性研究结果表明,PRRT 的 ORR 为 31%~41%,DCR 为 69%~78%,NET G3 组 PFS 为 19 个月,NECs(Ki-67 $\leq$ 55%)组为 11 个月,而 NECs(Ki-67>55%)组仅为 4 个月^[189],但上述研究的入组病例 60%以上均为胰腺来源,目前尚无前瞻性随机对照研究结果公布。

(3) 类癌综合征及相关并发症的治疗:25%~50%的类癌综合征患者合并 CHD,导致患者预后差,5 年生存率仅 55%^[140,142,190-191]。由于 CHD 是导致患者死亡的主要原因,故所有患者应常规(尤其是术前)进行超声心动图排查,并可通过动态监测 B 型利钠肽及其前体早期发现 CHD。CHD 的主要表现为右心内膜增厚,呈斑点状、纤维化样改变,导致三尖瓣以及肺动脉瓣回缩、固定,导致右室扩大,三尖瓣反流及右心功能衰竭^[192-193]。右心室压增高和右房增大可导致卵圆孔重开,从而导致左心受损,这种情况下应行卵圆孔修补术。如果诊断 CHD,应当在类癌综合征及肿瘤控制稳定时行瓣膜置换术,以延长患者的生存时间。若患者存在肝转移,应当在处理肝转移灶前行瓣膜置换术。

类癌综合征应采用 SSAs 控制症状,可改善 70%~80%患者的皮肤潮红和腹泻;对于难治或耐药等情况,除肝转移灶的局部治疗外,可增加 SSA 剂量或缩短注射间隔,以缓解症状^[194]。在症状间歇性加重的情况下也可皮下注射短效奥曲肽。帕瑞肽是与生长抑素受体亚型 1~3 和 5 具有高结合力的 SSA,对于所有方案失败的患者可以尝试使用^[195]。此外,IFN- α 用于症状控制时(3~5 MU 皮下注射,每周 3 次)疗效与 SSA 相似,由于不良反应较多,可用于生长抑素受体阴性患者或在 SSA 疗效不佳时与 SSA 联合使用^[183]。特罗司他乙酯是色氨酸羟化酶(5-HT 合成的限速酶)的口服抑制剂,两项随机对照 III 期研究(TELESTAR,TELECAST)证实,特罗司他乙酯与安慰剂比较,可显著减少难治类癌综合征患者的排便次数^[196-197]。因此,特罗司他乙酯(250 mg 3 次/d)联合 SSA 可用于治疗 SSA 控制不佳的类癌综合征相关的腹泻。PRRT 也可改善 SSA 疗效不佳的类癌综合征症状^[198-199]。类癌综合征症状在 PRRT 治疗期间或之后可能发生一过性加重,需要加以重视。

(六) 随访

随访总则及复查项目参见 pNENs 部分。姑息切除、未切除或转移的 NENs 患者,应每 2~3 个月随访 1 次。行根治性切除的 NEC 患者应按照相应部位的腺癌进行随访。

1. g-NENs:1 型 g-NETs 患者建议每 6~12 个月随访 1 次共 5 年,包括胃镜和相关化验(维生素 B12 和甲状腺功能),5 年后每年随访 1 次。对于 R0 或 R1 术后 g-NENs 患者,建议每 3~6 个月随访 1 次共 5 年,以后每年随访 1 次。

2. d-NENs:对于内镜下完整切除后、无症状的患者,应在半年、2 年和 3 年时复查;根治手术后的患者,建议第 1 年每半年复查 1 次,以后每年复查 1 次;不可切除、存在远处转移、没有症状或疾病进展缓慢无需治疗的患者应当每 3~6 个月复查 1 次。

3. 空回肠 NENs:G1、G2 肿瘤术后的患者,每 6~12 个月随访 1 次。

4. 阑尾 NENs:对于<1 cm 或 1~2 cm 间 R0 切除之后的患者不需随访。而对于具有高危因素(阑尾周围深度浸润或血管侵犯)、R1 切除、肿瘤>2 cm 的患者,建议每 3~12 个月随访 1 次。

5. 结直肠 NENs:结肠 NET G1、G2 术后的患者,每 6~12 个月随访 1 次。直肠 NETs 肿瘤<1 cm 者没有固定随访要求,如怀疑复发,建议行内镜检查;肿瘤 1~2 cm 者,每年随访 1 次;肿瘤>2 cm 者,每 3~12 个月随访 1 次。

三、结语

在我国,临床医师对于 GEP-NENs 的认识已经从起步走向重视的阶段,但是对于许多问题的认知缺乏充分的循征医学证据加以证实支持^[140,200]。我们在参考国际指南的基础上形成了本共识的新版,主要是希望临床医师在工作中,特别注意 GEP-NENs 以及与其他疾病的鉴别,规范诊疗行为和提高研究水平;针对具体的患者,应当综合多方面的情况,全面衡量,实施个体化的诊疗。本共识亦将根据有关研究的不断进展,定期加以更新和完善。

执笔团队(按姓氏汉语拼音字母排序) 白春梅(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科)、曹丹(四川大学华西医院腹部肿瘤科)、常晓燕(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院病理科)、程月鹃(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科)、依荷芭丽·迟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、霍力(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院核医学科)、贾茹(解放军总医院第五医学中心肿瘤内科)、蒋力明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像科)、纪元(复旦大学附属中山医院病理科)、李洁(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科)、楼文晖(复旦大学附属中山医院胰腺外科)、陆明(北京大

学肿瘤医院消化肿瘤内科)、罗杰(中日友好医院病理科)、宋丽杰(郑州大学第一附属医院肿瘤科)、谭煌英(中日友好医院中西医结合肿瘤内科)、殷飞(河北医科大学第四医院消化内科)、于江媛(北京大学肿瘤医院核医学科)、原春辉(北京大学第三医院普通外科)、吴明利(河北医科大学第四医院内镜中心)、徐建明(解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部肿瘤内科)、赵宏(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 白春梅(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科)、白雪莉(浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科)、白玉贤(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科)、曹丹(四川大学华西医院腹部肿瘤科)、常晓燕(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院病理科)、陈嘉(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、陈治宇(复旦大学肿瘤医院肿瘤内科)、程月鹃(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科)、依荷芭丽·迟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、郝纯毅(北京大学肿瘤医院肝胆胰外二科)、侯英勇(复旦大学附属中山医院病理科)、胡涵光(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科)、黄莎(福建省肿瘤医院腹部肿瘤内科)、霍力(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院核医学科)、纪元(复旦大学附属中山医院病理科)、贾茹(解放军总医院第五医学中心肿瘤内科)、姜玉勃(山东省肿瘤医院内四科)、蒋力明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像科)、李恩孝(西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科)、李洁(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科)、李婷婷(解放军总医院第二医学中心消化内科)、李宇红(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、梁后杰(解放军陆军军医大学西南医院肿瘤内科)、林锦源(福建省肿瘤医院腹部肿瘤内科)、林振宇(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤内科)、刘磊(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科)、刘天舒(复旦大学附属中山医院肿瘤内科)、刘自民(青岛大学附属医院肿瘤科)、楼文晖(复旦大学附属中山医院胰腺外科)、陆明(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科)、罗杰(中日友好医院病理科)、马冬(广东省人民医院肿瘤内科)、马虹(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤内科)、马怡辉(郑州大学第一附属医院病理科)、毛晨宇(浙江大学医学院附属第一医院肿瘤内科)、秦叔逵(解放军东部战区总医院全军肿瘤中心)、施伟伟(解放军总医院第一医学中心肿瘤内科)、宋丽杰(郑州大学第一附属医院肿瘤科)、隋红(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、谭煌英(中日友好医院中西医结合肿瘤内科)、王玮(中山大学附属肿瘤医院胃胰科)、王馨(厦门大学附属中山医院肿瘤科)、王秀问(山东大学齐鲁医院肿瘤内科)、王哲海(山东省肿瘤医院内三科)、吴明利(河北医科大学第四医院内镜中心)、吴胤瑛(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、仵正(西安交通大学第一附属医院肝胆外科)、解方为(联勤保障部队第九〇〇医院仓山区肿瘤三科)、修典荣(北京大学第三医院普通外科)、徐建明(解放军总医院第五医学中心肿瘤内科)、徐农(浙江大学医学院附属第一医院肿瘤内科)、杨建伟(福建省肿瘤医院腹部肿瘤内科)、殷飞(河北医科大学第四医院消化内科)、于江媛(北京大学肿瘤医院核医学科)、原春辉(北京大学第三医院普通外科)、曾珊(中南大学湘雅医院肿瘤科)、张鹏(华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科)、张太平(北京协和医院基本外科)、赵宏(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)、周琪(重庆大学

附属涪陵中心医院肿瘤科)、周宇红(复旦大学附属中山医院肿瘤内科)、周志伟(中山大学附属肿瘤医院胃胰科)、朱梁军(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、朱铁年(解放军白求恩国际和平医院肿瘤科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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):815-832. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2013.09.012. CSCO Expert Committee on Neuroendocrine Neoplasms. Chinese expert consensus on gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Chin Clin Oncol, 2013, 18(9):815-832. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.09.012.
- [2] 中国临床肿瘤学会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(2016年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10):927-946. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2016.10.013. CSCO Expert Committee on Neuroendocrine Neoplasms. Chinese expert consensus on Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms[J]. Chin Clin Oncol, 2016, 21(10):927-946. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2016.10.013.
- [3] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18):3063-3072. DOI:10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [4] 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.
- [5] Dasari A, Mehta K, Byers LA, et al. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: a SEER database analysis of 162,983 cases[J]. Cancer, 2018, 124(4):807-815. DOI:10.1002/cncr.31124.
- [6] White BE, Chandrakumaran K, Wong K, et al. Incidence, prevalence of survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995-2018[J]. Endocrine Abstracts, 2021, 80:OC1. DOI:10.1530/endoabs.80.OC1.
- [7] Masui T, Ito T, Komoto I, et al. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):1104. DOI:10.1186/s12885-020-07581-y.
- [8] Fan JH, Zhang YQ, Shi SS, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china[J]. Oncotarget, 2017, 8(42):71699-71708. DOI:10.18632/oncotarget.17599.
- [9] Genus TSE, Bouvier C, Wong KF, et al. Impact of neuroendocrine morphology on cancer outcomes and stage at diagnosis: a UK nationwide cohort study 2013-2015[J]. Br J Cancer, 2019, 121(11):966-972. DOI:10.1038/s41416-019-0606-3.
- [10] Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors[J]. Gastroenterology, 2008, 35(5):1469-1492. DOI:10.1053/j.gastro.2008.05.047.
- [11] Oberg K. Pancreatic endocrine tumors[J]. Semin Oncol, 2010, 37(6):594-618. DOI:10.1053/j.seminoncol.2010.10.014.
- [12] Toaiari M, Davi MV, Dalle Carbonare L, et al. Presentation, diagnostic features and glucose handling in a monocentric series of insulinomas[J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(9):753-758. DOI:10.3275/8942.
- [13] Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic)[J]. Neuroendocrinology, 2006, 84(3):173-182. DOI:10.1159/000098009.
- [14] Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. clinical presentation in 261 patients[J]. Medicine (Baltimore), 2000, 79(6):379-411. DOI:10.1097/00005792-200011000-00004.

- [15] Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2009, 11(6):433-441. DOI:10.1007/s11894-009-0067-6.
- [16] Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(10):1727-1733. DOI:10.1093/annonc/mdn351.
- [17] Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2013, 92(3):135-181. DOI:10.1097/MD.0b013e3182954af1.
- [18] Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies[J]. *Cancer*, 2008, 113(Suppl 7):1807-1843. DOI:10.1002/cncr.23648.
- [19] Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, et al. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2004, 28(11):1075-1081. DOI:10.1016/s0399-8320(04)95184-6.
- [20] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9):2990-3011. DOI:10.1210/jc.2012-1230.
- [21] Kaltsas G, Androulakis II, de Herder WW, et al. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(3):R173-R193. DOI:10.1677/ERC-10-0024.
- [22] Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor[J]. *Pancreas*, 2010, 39(6):713-734. DOI:10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd.
- [23] Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7):844-860. DOI:10.1016/j.annonc.2020.03.304.
- [24] Zhu L, Xue HD, Sun ZY, et al. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(6):1648-1655. DOI:10.1002/jmri.25709.
- [25] Kunikowska J, Lewington V, Krolicki L. Optimizing somatostatin receptor imaging in patients with neuroendocrine tumors: the impact of 99mTc-HYNICTOC SPECT/SPECT/CT versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT upon clinical management[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(12):905-911. DOI:10.1097/RLU.0000000000001877.
- [26] Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The impact of somatostatin receptor-directed PET/CT on the management of patients with neuroendocrine tumor: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(5):756-761. DOI:10.2967/jnumed.116.185587.
- [27] Zhang PP, Yu JY, Li J, et al. Clinical and prognostic value of PET/CT imaging with combination of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018:2340389. DOI:10.1155/2018/2340389.
- [28] Yu JY, Cao F, Zhao XY, et al. Correlation and comparison of somatostatin receptor type 2 immunohistochemical scoring systems with ⁶⁸Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(4):358-369. DOI:10.1159/000517530.
- [29] Zhu WJ, Cheng YJ, Wang XZ, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-JR11 and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in patients with metastatic, well-differentiated neuroendocrine tumors: a prospective study[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(6):897-903. DOI:10.2967/jnumed.119.235093.
- [30] Zhu WJ, Cheng YJ, Jia R, et al. A prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety, biodistribution, and dosimetry of ⁶⁸Ga-NODAGA-LM3 and ⁶⁸Ga-DOTA-LM3 in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(10):1398-1405. DOI:10.2967/jnumed.120.253096.
- [31] Xie Q, Liu TL, Ding J, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical imaging study of ¹⁸F-AlF-NOTA-JR11 for neuroendocrine neoplasms compared with ⁶⁸GaGa-DOTA-TATE [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(10):3129-3140. DOI:10.1007/s00259-021-05249-8.
- [32] Shah R, Garg R, Majmudar M, et al. Exendin-4-based imaging in insulinoma localization: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(2):354-364. DOI:10.1111/cen.14406.
- [33] Long TT, Yang NG, Zhou M, et al. Clinical application of ¹⁸F-AlF-NOTA-Octreotide PET/CT in combination with ¹⁸F-FDG PET/CT for imaging neuroendocrine neoplasms[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(6):452-458. DOI:10.1097/RLU.0000000000002578.
- [34] 中华医学会病理学分会消化病学组, 2020 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(2020 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(1):14-20. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20200805-00623. Division of Digestive Diseases, Chinese Society of Pathology; 2020 Chinese Consensus on the Pathological Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Experts Group. Chinese consensus on the pathological diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine neoplasms(2020) [J]. *Chin J Pathol*, 2021, 50(1):14-20. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20200805-00623.
- [35] Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2):453-460.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2013.10.020.
- [36] Tang LH, Basturk O, Sue JJ, et al. A practical approach to the classification of WHO grade 3 (G3) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(9):1192-1202. DOI:10.1097/PAS.0000000000000662.
- [37] Derks JL, Rijnsburger N, Hermans BCM, et al. Clinical-pathologic challenges in the classification of pulmonary neuroendocrine neoplasms and targets on the horizon for future clinical practice[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10):1632-1646. DOI:10.1016/j.jtho.2021.05.020.
- [38] 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. DOI:10.1097/MPA.0b013e3181ebb168.
- [39] Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor [J]. *Surgery*, 2011, 150(1):75-82. DOI:10.1016/j.surg.2011.02.022.
- [40] Genç CG, Jilesen AP, Partelli S, et al. A new scoring system to predict recurrent disease in grade 1 and 2 nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(6):1148-1154. DOI:10.1097/SLA.0000000000002123.
- [41] Zaidi MY, Lopez-Aguilar AG, Switchenko JM, et al. A novel validated recurrence risk score to guide a pragmatic surveillance strategy after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: an international study of 1006 patients[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(3):422-433. DOI:10.1097/SLA.0000000000003461.
- [42] Pulvirenti A, Javed AA, Landoni L, et al. Multi-institutional development and external validation of a nomogram to predict recurrence after curative resection of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6):1051-1057. DOI:10.1097/SLA.0000000000003579.
- [43] Gratian L, Pura J, Dinan M, et al. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic

- neuroendocrine tumors in the United States[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(11):3515-3521. DOI:10.1245/s10434-014-3769-4.
- [44] Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):113-132. DOI:10.3322/caac.20097.
- [45] Gibril F, Jensen RT. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2005, 7(2):114-121. DOI: 10.1007/s11894-005-0049-2.
- [46] Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(5):757-773. DOI: 10.1097/01.sla.0000143252.02142.3e.
- [47] Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(9):635-644. DOI:10.1056/NEJM199908263410902.
- [48] van Beek DJ, Nell S, Pieterman CRC, et al. Prognostic factors and survival in MEN1 patients with gastrinomas: results from the DutchMEN study group (DMSG)[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 120(6):966-975. DOI:10.1002/jso.25667.
- [49] Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(1):87-109. DOI:10.1016/j.beem.2006.12.004.
- [50] O'Toole D, Salazar R, Falconi M, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2006, 84(3):189-195. DOI:10.1159/000098011.
- [51] Tierney JF, Chivukula SV, Wang XJ, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Surgery*, 2019, 165(3):644-651. DOI:10.1016/j.surg.2018.09.006.
- [52] Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, et al. Surgical management of pancreatic endocrine tumors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(7):419-428. DOI:10.1038/nrclinonc.2009.82.
- [53] Reddy SK, Clary BM. Neuroendocrine liver metastases[J]. *Surg Clin North Am*, 2010, 90(4):853-861. DOI: 10.1016/j.suc.2010.04.016.
- [54] Hodul P, Malafa M, Choi J, et al. The role of cytoreductive hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas[J]. *Cancer Control*, 2006, 13(1):61-71. DOI:10.1177/107327480601300109.
- [55] Bacchetti S, Pasqual EM, Bertozzi S, et al. Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies[J]. *Gland Surg*, 2014, 3(4):243-251. DOI:10.3978/j.issn.2227-684X.2014.02.05.
- [56] Edwin B, Sahakyan MA, Abu Hilal M, et al. Laparoscopic surgery for pancreatic neoplasms: the European association for endoscopic surgery clinical consensus conference[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(5):2023-2041. DOI:10.1007/s00464-017-5414-3.
- [57] Gao S, Shi X, Ma H, et al. The effect of using long-acting octreotide as adjuvant therapy for patients with grade 2 pancreatic neuroendocrine tumors after radical resection[J]. *J Pancreatol*, 2020, 3(4):167-172. DOI:10.1097/JP9.0000000000000058.
- [58] Wang WQ, Zhang WH, Gao HL, et al. A novel risk factor panel predicts early recurrence in resected pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(4):395-405. DOI: 10.1007/s00535-021-01777-0.
- [59] Andreasi V, Ricci C, Partelli S, et al. Predictors of disease recurrence after curative surgery for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine neoplasms (NF-PanNENs): a systematic review and meta-analysis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(4):705-718. DOI:10.1007/s40618-021-01705-2.
- [60] Brenner B, Shah MA, Gonen M, et al. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(9):1720-1726. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601758.
- [61] Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1):e8-e21. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70362-0.
- [62] Touloupas C, Faron M, Hadoux J, et al. Long term efficacy and assessment of tumor response of transarterial chemoembolization in neuroendocrine liver metastases: a 15-year monocentric experience[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21):5366. DOI: 10.3390/cancers13215366.
- [63] Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-liver-metastases consensus conference[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(1):29-37. DOI:10.1111/hpb.12326.
- [64] Liu YM, Liu HK, Chen WC, et al. Prolonged progression-free survival achieved by octreotide LAR plus transarterial embolization in low-to-intermediate grade neuroendocrine tumor liver metastases with high hepatic tumor burden[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(13):2588-2600. DOI:10.1002/cam4.4628.
- [65] Su YK, Mackey RV, Riaz A, et al. Long-term hepatotoxicity of yttrium-90 radioembolization as treatment of metastatic neuroendocrine tumor to the liver[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(11):1520-1526. DOI:10.1016/j.jvir.2017.05.011.
- [66] Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival[J]. *Surgery*, 2007, 142(1):10-19. DOI:10.1016/j.surg.2007.01.036.
- [67] Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases[J]. *World J Surg*, 2002, 26(8):985-990. DOI:10.1007/s00268-002-6629-5.
- [68] Elias D, Baton O, Sideris L, et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 90(1):36-42. DOI:10.1002/jso.20237.
- [69] Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(10):2892-2902. DOI: 10.1111/ajt.13831.
- [70] Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a systematic review[J]. *Surgery*, 2017, 162(3):525-536. DOI:10.1016/j.surg.2017.05.006.
- [71] Sposito C, Rossi RE, Monteleone M, et al. Postrecurrence survival after liver transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors[J]. *Transplantation*, 2021, 105(12):2579-2586. DOI:10.1097/TP.0000000000003802.
- [72] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):224-233. DOI:10.1056/NEJMoa1316158.
- [73] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(3):191-199. DOI:10.1530/ERC-15-0490.
- [74] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6):501-513. DOI:10.1056/NEJMoa1003825.
- [75] Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2):339-343. DOI:10.1093/annonc/mdw561.
- [76] Xu JM, Shen L, Bai CM, 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.
- [77] 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.
- [78] Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall

- survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(32):3906-3913. DOI:10.1200/JCO.2016.68.0702.
- [79] Kulke MH, Ruzsniowski P, Van Cutsem E, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6):1309-1315. DOI:10.1093/annonc/mdx078.
- [80] Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von hippel-lindau disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(22):2036-2046. DOI:10.1056/NEJMoa2103425.
- [81] Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(23):4762-4771. DOI:10.1200/JCO.2004.04.024.
- [82] Fjallskog ML, Janson ET, Falkmer UG, et al. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2008, 88(1):53-58. DOI:10.1159/000117575.
- [83] Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(4):515-520. DOI:10.1016/j.ejca.2003.09.035.
- [84] Clewemar Antonodimitrakakis P, Sundin A, Wassberg C, et al. Streptozocin and 5-fluorouracil for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: efficacy, prognostic factors and toxicity [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(3-4):345-353. DOI:10.1159/000439086.
- [85] Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(10):1253-1262. DOI:10.1016/j.ejca.2015.04.005.
- [86] Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(9):759-767. DOI:10.1530/ERC-16-0147.
- [87] Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas[J]. *Cancer*, 2011, 117(2):268-275. DOI:10.1002/cncr.25425.
- [88] Kunz PL, Graham N, Catalano PJ, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: final analysis of efficacy and evaluation of MGMT (ECOG-ACRIN E2211)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 16):4004.
- [89] Chi YHBL, Song LJ, Liu WL, et al. S-1/temozolomide versus S-1/temozolomide plus thalidomide in advanced pancreatic and non-pancreatic neuroendocrine tumours (STEM): a randomised, open-label, multicentre phase 2 trial[J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 54:101667. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101667.
- [90] de Mestier L, Walter T, Brixi H, et al. Comparison of temozolomide-capecitabine to 5-fluorouracil-dacarbazine in 247 patients with advanced digestive neuroendocrine tumors using propensity score analyses[J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 108(4):343-353. DOI:10.1159/000498887.
- [91] Krug S, Gress TM, Michl P, et al. The role of cytotoxic chemotherapy in advanced pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Digestion*, 2017, 96(2):67-75. DOI:10.1159/000477800.
- [92] Girot P, Baudin E, Senellart H, et al. Oxaliplatin and 5-fluorouracil in advanced well-differentiated digestive neuroendocrine tumors: a multicenter national retrospective study from the french group of endocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(6):537-546. DOI:10.1159/000518650.
- [93] Al-Toubah T, Morse B, Pelle E, et al. Efficacy of FOLFOX in patients with aggressive pancreatic neuroendocrine tumors after prior capecitabine/temozolomide[J]. *Oncologist*, 2021, 26(2):115-119. DOI:10.1002/onco.13611.
- [94] Starr JS, Sonbol MB, Hobday TJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: recent insights[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:3545-3555. DOI:10.2147/OTT.S202867.
- [95] McGarrah PW, Hobday TJ, Starr JS, et al. Efficacy of somatostatin analog (SSA) monotherapy for well-differentiated grade 3 (G3) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NETs)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 4):617. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.617.
- [96] Apostolidis L, Dal Buono A, Merola E, et al. Multicenter analysis of treatment outcomes for systemic therapy in well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors (NET G3)[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8):1936. DOI:10.3390/cancers13081936.
- [97] Panzuto F, Rinzivillo M, Spada F, et al. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3[J]. *Pancreas*, 2017, 46(3):302-305. DOI:10.1097/MPA.0000000000000762.
- [98] Pellat A, Dreyer C, Couffignal C, et al. Clinical and biomarker evaluations of sunitinib in patients with grade 3 digestive neuroendocrine neoplasms[J]. *Neuroendocrinology*, 2018, 107(1):24-31. DOI:10.1159/000487237.
- [99] Walter T, Tougeron D, Baudin E, et al. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 79:158-165. DOI:10.1016/j.ejca.2017.04.009.
- [100] Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(9):1176-1181. DOI:10.1111/cas.12473.
- [101] Zhang PP, 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.
- [102] Morizane C, Machida N, Honma Y, et al. Effectiveness of etoposide and cisplatin vs irinotecan and cisplatin therapy for patients with advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system: the TOPIC-NEC phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 18:e223395. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.3395.
- [103] Hadoux J, Malka D, Planchard D, et al. Post-first-line FOLFOLX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(3):289-298. DOI:10.1530/ERC-15-0075.
- [104] Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(6):751-757. DOI:10.1530/ERC-12-0002.
- [105] Rogowski W, Wachula E, Gorzelak A, et al. Capecitabine and temozolomide combination for treatment of high-grade, well-differentiated neuroendocrine tumour and poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma-retrospective analysis[J]. *Endokrynol Pol*, 2019, 70(4):313-317. DOI:10.5603/EP.a2019.0010.
- [106] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1):1-10. DOI:10.1200/JCO.19.02105.
- [107] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1353-1365. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
- [108] 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/encr.33591.
- [109] Patel SP, Othus M, Chae YK, et al. A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART SWOG 1609) in patients with nonpancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(10):2290-2296. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3356.
- [110] 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.
- [111] Lu M, Zhang PP, Zhang YQ, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of toripalimab in patients with recurrent or metastatic neuroendocrine neoplasms: a multiple-center phase I b trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(10):2337-2345. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4000.
- [112] Jia R, Li Y, Xu N, et al. Sintilimab in patients with previously treated metastatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Oncologist*, 2022, 27(8):e625-e632. DOI:10.1093/oncolo/oyac097.
- [113] Vanderveen K, Grant C. Insulinoma[J]. *Cancer Treat Res*, 2010, 153:235-252. DOI:10.1007/978-1-4419-0857-5_13.
- [114] Guettier JM, Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2010, 5(2):217-227. DOI:10.1586/eem.09.83.
- [115] Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(5):757-767. DOI: 10.1530/eje.1.01901.
- [116] Bourcier ME, Sherrod A, DiGuardo M, et al. Successful control of intractable hypoglycemia using rapamycin in an 86-year-old man with a pancreatic insulin-secreting islet cell tumor and metastases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9):3157-3162. DOI:10.1210/jc.2009-0788.
- [117] Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2):195-197. DOI:10.1056/NEJMc0806740.
- [118] Ong GS, Henley DE, Hurley D, et al. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(5):1001-1008. DOI:10.1530/EJE-09-1010.
- [119] Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7(2):169-175. DOI:10.1517/14656566.7.2.169.
- [120] Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(4):1115-1127. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.023.
- [121] Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010, 12(6):448-457. DOI:10.1007/s11894-010-0141-0.
- [122] Aleraij S, Alhowti S, Ferwana M, et al. Effect of proton pump inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Bone Rep*, 2020, 13:100732. DOI:10.1016/j.bonr.2020.100732.
- [123] Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(9):748-761. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30240-0.
- [124] Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. Management of endocrine disease: cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(4):R29-R58. DOI:10.1530/EJE-19-0877.
- [125] 李远良, 罗杰, 谭煌英. 胃神经内分泌肿瘤的分型诊治进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9):857-861. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2020.09.014.
- Li YL, Luo J, Tan HY. Update on diagnosis and treatments of gastroneuroendocrine neoplasms[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 25(9):857-861. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2020.09.014.
- [126] Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate[J]. *Neuroendocrinology*, 2012, 95(3):207-213. DOI:10.1159/000329043.
- [127] Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, et al. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(46):8687-8695. DOI:10.3748/wjg.v19.i46.8687.
- [128] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of digestive system tumours[M]. 5th edition. Lyon: IARC, 2019.
- [129] Witzigmann H, Loracher C, Geissler F, et al. Neuroendocrine tumours of the duodenum. Clinical aspects, pathomorphology and therapy[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2002, 386(7):525-533. DOI:10.1007/s00423-001-0260-z.
- [130] Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005, 19(5):675-697. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.05.009. PMID: 16253893.
- [131] Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(2):615-630. DOI:10.1200/JCO.1999.17.2.615.
- [132] Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? [J]. *Ann Surg*, 2004, 239(5):617-625. DOI:10.1097/01.sla.0000124290.05524.5e.
- [133] Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1014:13-27. DOI: 10.1196/annals.1294.002.
- [134] Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(34):5440-5446. DOI:10.3748/wjg.v12.i34.5440.
- [135] Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominguez A. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical, and cell kinetic comparison[J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(11):1252-1256. DOI:10.1053/hupa.2001.28955.
- [136] Hartel M, Wente MN, Sido B, et al. Carcinoid of the ampulla of vater[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(5):676-681. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03744.x.
- [137] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(1):63-71. DOI:10.1097/SLA.0b013e31818e4641.
- [138] Landerholm K, Falkmer S, Jarhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population[J]. *World J Surg*, 2010, 34(7):1500-1505. DOI:10.1007/s00268-010-0519-z.
- [139] Niederle MB, Niederle B. Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data on a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical multicenter investigation[J]. *Oncologist*, 2011, 16(5):602-613. DOI:10.1634/theoncologist.2011-0002.
- [140] Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(4):1083-1097. DOI:10.1677/ERC-08-0017.
- [141] Pape UF, Bohmig M, Berndt U, et al. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center[J]. *Ann N*

- Y Acad Sci, 2004, 1014:222-233. DOI:10.1196/annals.1294.025.
- [142] Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(3):885-894. DOI:10.1677/ERC-09-0042.
- [143] Turaga KK, Pappas SG, Gamblin T. Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(5):1379-1385. DOI:10.1245/s10434-012-2238-1.
- [144] Unver N, Coban G, Arici DS, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: a retrospective analysis of 2047 cases[J]. *Int J Surg Pathol*, 2019, 27(2):142-146. DOI:10.1177/1066896918784650.
- [145] Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(12):2563-2569. DOI:10.1038/ajg.2010.341.
- [146] Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(1):117-122. DOI:10.1097/01.sla.0000129342.67174.67.
- [147] Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids[J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93(3):422-428. DOI:10.1111/j.1572-0241.1998.00422.x.
- [148] McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, et al. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998[J]. *Cancer*, 2002, 94(12):3307-3312. DOI:10.1002/cncr.10589.
- [149] Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies[J]. *Dis Colon Rectum*, 1998, 41(1):75-80. DOI:10.1007/BF02236899.
- [150] Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix[J]. *Ann Surg*, 1993, 217(4):385-390. DOI:10.1097/00000658-199304000-00010.
- [151] Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(2):234-243. DOI:10.1007/s00535-009-0194-8.
- [152] Sjöblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumours[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1988, 23(7):779-787. DOI:10.3109/00365528809090760.
- [153] O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers[J]. *Neuroendocrinology*, 2009, 90(2):194-202. DOI:10.1159/000225948.
- [154] 张艺璇, 陈莹莹, 祁志荣, 等. 1 型胃神经内分泌瘤 134 例的临床特征及相关背景疾病分析[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(8):539-544. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.08.009.
Zhang YX, Chen YY, Qi ZR, et al. Analysis of the clinical characteristics and related background diseases of 134 type 1 gastric neuroendocrine tumor[J]. *Chin J Dig*, 2019, 39(8):539-544. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.08.009.
- [155] Borbath I, Pape UF, Deprez PH, et al. ENETS standardized (synoptic) reporting for endoscopy in neuroendocrine tumors[J]. *J Neuroendocrinol*, 2022, 34(3):e13105. DOI:10.1111/jne.13105.
- [156] 罗杰, 史艳芬, 谭煌英. 胃神经内分泌肿瘤临床分型与病理[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(8):516-520. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.08.004.
Luo J, Shi YF, Tan HY. Clinical classification and pathology of gastric neuroendocrine neoplasms[J]. *Chin J Dig*, 2019, 39(8):516-520. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.08.004.
- [157] Basuroy R, Haji A, Ramage JK, et al. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(4):332-345. DOI:10.1111/apt.13697.
- [158] Shim KN, Yang SK, Myung SJ, et al. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids[J]. *Endoscopy*, 2004, 36(4):313-316. DOI:10.1055/s-2004-814202.
- [159] Papaefthymiou A, Laskaratos FM, Koffas A, et al. State of the art in endoscopic therapy for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(7):1014-1034. DOI:10.1007/s11864-022-00986-w.
- [160] Spychalski M, Koptas W, Zelga P, et al. Role of endoscopic submucosal dissection in treatment of rectal gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Prz Gastroenterol*, 2017, 12(1):17-21. DOI:10.5114/pg.2016.64635.
- [161] Park CH, Cheon JH, Kim JO, et al. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread[J]. *Endoscopy*, 2011, 43(9):790-795. DOI:10.1055/s-0030-1256414.
- [162] Ishii N, Horiki N, Itoh T, et al. Endoscopic submucosal dissection and preoperative assessment with endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal carcinoid tumors[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(6):1413-1419. DOI:10.1007/s00464-009-0791-x.
- [163] Puccini A, Poorman K, Salem ME, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NENs)[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(22):5943-5951. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-1804.
- [164] 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 结直肠癌分子检测高通量测序中国专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(3):253-264. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2021.03.011.
Professional Committee of tumor targeted therapy of Chinese Anti-Cancer Association. Consensus of Chinese experts on molecular detection and next generation sequencing of colorectal cancer[J]. *Chin Clin Oncol*, 2021, 26(3):253-264. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2021.03.011.
- [165] Yachida S, Totoki Y, Noë M, et al. Comprehensive genomic profiling of neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal system[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(3):692-711. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0669.
- [166] Esposito G, Cazzato M, Rinzivillo M, et al. Management of type-I gastric neuroendocrine neoplasms: a 10-years prospective single centre study[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(7):890-895. DOI:10.1016/j.dld.2021.11.012.
- [167] Rossi RE, Invernizzi P, Mazzaferro V, et al. Response and relapse rates after treatment with long-acting somatostatin analogs in multifocal or recurrent type-1 gastric carcinoids: a systematic review and meta-analysis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(2):140-147. DOI:10.1177/2050640619890465.
- [168] 窦豆, 邱旭东, 陈莹莹, 等. “疏木六君子汤”加减治疗 1 型胃神经内分泌肿瘤的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(9):824-827. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2019.09.012.
Dou D, Qiu XD, Chen YY, et al. The clinical observation of modified ShumuLiujunzi Decoction for type 1 gastric neuroendocrine neoplasm[J]. *Chin Clin Oncol*, 2019, 24(9):824-827. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2019.09.012.
- [169] Chen YY, Han D, Zhu JQ, et al. A Prospective and retrospective clinical controlled observation of chinese herbal decoction (SMLJ01) for type 1 gastric neuroendocrine tumors[J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19:1534735420958488. DOI:10.1177/1534735420958488.
- [170] 王玮, 周志伟. 胃神经内分泌肿瘤的外科治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(10):849-853. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210716-00284.
Wang W, Zhou ZW. Surgical treatment of gastric neuroendocrine neoplasms[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2021, 24(10):849-853. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210716-00284.
- [171] Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, et al. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30):6817-6828. DOI:10.3748/wjg.v22.i30.6817.
- [172] Milanetto AC, Pasquali C, Da Broi M, et al. Ampullary neuroendocrine neoplasms: surgical experience of a rare and

- challenging entity[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2018, 403(5): 581-589. DOI:10.1007/s00423-018-1695-9.
- [173] Nishio M, Hirasawa K, Ozeki Y, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for non-ampullary duodenal neuroendocrine tumors[J]. *Ann Gastroenterol*, 2020, 33(3): 265-271. DOI:10.20524/aog.2020.0477.
- [174] Valli PV, Mertens JC, Sonnenberg A, et al. Nonampullary duodenal adenomas rarely recur after complete endoscopic resection; a swiss experience including a literature review[J]. *Digestion*, 2017, 96(3): 149-157. DOI:10.1159/000479625.
- [175] Gay-Chevallier S, de Mestier L, Perinel J, et al. Management and prognosis of localized duodenal neuroendocrine neoplasms [J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(8): 718-727. DOI: 10.1159/000508102.
- [176] Wang R, Mohapatra S, Jovani M, et al. Risk factors for lymph node metastasis and survival of patients with nonampullary duodenal carcinoid tumors treated with endoscopic therapy versus surgical resection; analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results program[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 93(6): 1384-1392. DOI:10.1016/j.gie.2020.12.012.
- [177] Norlén O, Hessman O, Ståhlberg P, et al. Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients[J]. *World J Surg*, 2010, 34(6): 1361-1367. DOI:10.1007/s00268-010-0428-1.
- [178] Toumpanakis C, Garland J, Marelli L, et al. Long-term results of patients with malignant carcinoid syndrome receiving octreotide LAR[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(7): 733-740. DOI:10.1111/j.1365-2036.2009.04083.x.
- [179] Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas)[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 144-152. DOI:10.1159/000443165.
- [180] 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.
- [181] 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.
- [182] Xu JM, Shen L, Zhou ZW, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1500-1512. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30496-4.
- [183] Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors; a review[J]. *Digestion*, 2000, 62(Suppl 1): 92-97. DOI:10.1159/000051862.
- [184] Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors; SWOG S0518[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15): 1695-1703. DOI:10.1200/JCO.2016.70.4072.
- [185] Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, et al. Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis; a lost cause? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 26-41. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.01.005.
- [186] Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial): a phase II non-randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(18): 3107-3115. DOI:10.1016/j.ejca.2014.10.001.
- [187] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135. DOI:10.1056/NEJMoa1607427.
- [188] Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): 1752-1763. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00572-6.
- [189] Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3) [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2020, 27(3): R67-R77. DOI:10.1530/ERC-19-0400.
- [190] Castillo JC, Filsoofi F, Rahmanian PB, et al. Early and late results of valvular surgery for carcinoid heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(15): 1507-1509. DOI:10.1016/j.jacc.2007.12.036.
- [191] Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment: 'something in the way it moves'[J]. *Neuroendocrinology*, 2015, 101(4): 263-273. DOI:10.1159/000381930.
- [192] Bhattacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C, et al. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(1): 168-172. DOI:10.1016/j.ejcts.2010.10.035.
- [193] Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(8): 1221-1226. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.12.025.
- [194] Broder MS, Beenhouwer D, Strosberg JR, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6): 1945-1955. DOI:10.3748/wjg.v21.i6.1945.
- [195] Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5075-5086. DOI:10.2147/DDDT.S84177.
- [196] Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 14-23. DOI:10.1200/JCO.2016.69.2780.
- [197] Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(3): 309-322. DOI: 10.1530/ERC-17-0455.
- [198] Bushnell DL Jr, O' Dorisio TM, O' Dorisio MS, et al. ⁹⁰Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1652-1659. DOI:10.1200/JCO.2009.22.8585.
- [199] Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-related quality of life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the phase III NETTER-1 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(25): 2578-2584. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.5865.
- [200] Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors[J]. *J Clin Oncol*, 1987, 5(10): 1502-1522. DOI:10.1200/JCO.1987.5.10.1502.

(收稿日期:2022-08-12)