

# 欧洲神经内分泌肿瘤学会：无功能胰腺神经内分泌肿瘤 2023 指南解读

韩 亮, 刘昊楠, 仵 正

(西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 陕西 西安 710061)

**[摘要]** 2023年9月, *Journal of Neuroendocrinology* 发表了欧洲神经内分泌肿瘤学会关于分化良好的无功能胰腺神经内分泌肿瘤(NF-Pan-NET)的指南。该指南由来自多学科的具有丰富诊疗经验的专家就目前临床工作中所遇到的10个棘手问题进行分析讨论并形成共识,更新其诊疗管理和临床实践建议,并强调多学科参与是NF-Pan-NET诊疗的必需环节。笔者旨在对指南重点内容进行解读,以提供规范的临床诊断与治疗流程。

**关键词:** 无功能胰腺神经内分泌肿瘤; 指南; 诊断; 治疗

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-9610(2024)01-0014-13

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2024.01.04

## Chinese interpretation of European Neuroendocrine Tumour Society 2023 guidance for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours

HAN Liang, LIU Haonan, WU Zheng

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China

**[Abstract]** This ENETS guidance for well-differentiated nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours (NF-Pan-NET), which published on *Journal of Neuroendocrinology* (2023), has been developed by a multidisciplinary working group, and provides up-to-date and practical advice on the management of these tumours. In this guideline, the authors discussed 10 troublesome questions about clinical practice, and summarized the extensive experience of their centers treating patients with NF-Pan-NET, and suggested that multidisciplinary participation is an essential part of NF-Pan-NET diagnosis and treatment. This paper aims to interpret the key contents of the guidelines in order to provide standardized clinical diagnosis and treatment procedures in NF-Pan-NET.

**Key words:** Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumour; Guideline; Diagnostics; Treatment

2023年9月, *Journal of Neuroendocrinology* 发表了欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumour Society, ENETS)关于分化良好的无功能胰腺神经内分泌肿瘤(nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumour, NF-Pan-NET)的指南<sup>[1]</sup>。指南讨论临床实践中所遇到的10个棘手问题(见表1),探讨分化良好的NF-Pan-NET临床管理策略。该指南的证据程度(1~5)及推荐强度(A~D)(见表2)来自MEDLINE数据库检索和专家意见。

Pan-NET的发病率逐年增加,根据流行病学调查结果,每年10万人中新发病例为0.48例。与其他原发部位的NET相比,Pan-NET预后较差。但其总

生存(overall survival, OS)有所改善,尤其是在合并转移的病例中,中位OS期达到3.6年。

NF-Pan-NET占Pan-NET的50%~85%。常出现在胰头部,且更易出现淋巴结受累和肝脏转移等晚期症状。所以,NF-Pan-NET较功能性Pan-NET(functional Pan-NET, F-Pan-NET)的OS差<sup>[2]</sup>。

在接受根治性切除的肿瘤病人中,无功能性、淋巴浸润、直径>10 cm者生存期较短,而较短的无病生存(disease-free survival, DFS)期与较差的肿瘤病理学期pT3~4、直径>5 cm和组织学分级(grade, G)2~3相关。此外,Ki-67>10%提示预后较差<sup>[3]</sup>。

本指南涉及的10个临床棘手问题中,1~3为诊断相关内容;4~9为治疗相关内容;10与随访相关。

通信作者:仵正, E-mail: wuzheng@126.com

表 1 关于 NF-Pan-NET 管理的 10 个主要问题

Tab 1 Ten tissues about management of NF-Pan-NET

问题	内容
Q1	如何定义及描述 NF-Pan-NET 的特征?
Q2	NF-Pan-NET 病人应进行哪些生化检查(目前和新型生物标志物)?
Q3	NF-Pan-NET 病人最适合的影像学检查是什么?
Q4	NF-Pan-NET 病人最适合的手术方式是什么?
Q5	PRRT 在 NF-Pan-NET 病人中的特定作用是什么?
Q6	生物疗法和分子靶向治疗在 NF-Pan-NET 的作用是什么?
Q7	化疗在 NF-Pan-NET 治疗中的作用?
Q8	进展期 NF-Pan-NET 最合适的一线治疗策略是什么? 其治疗选择顺序是什么?
Q9	MEN1 病人如何管理?
Q10	NF-Pan-NET 推荐的随访策略是什么?

PRRT: 肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy); MEN: 多发性内分泌腺瘤 (multiple endocrine neoplasia)。

表 2 证据等级和推荐等级

Tab 2 Level of evidence and recommended strength

证据等级	治疗	诊断
1a	同质性较好的 RCT 系统评价	同质性良好的一级诊断研究系统评价; 具有良好参考标准的临床决策规则/队列研究
1b	单个 RCT (置信区间窄)	
2a	队列研究的系统评价	同质的二级以上诊断研究的系统评价
2b	单个队列研究或低质量 RCT	具有良好参考标准的探索性队列研究; 推导后的临床决策规则
3a	同质性较好的病例对照研究系统评价	3b 或更高级研究的同质系统评价
3b	单个病例对照研究	非连续研究; 或没有一致应用的参考标准
4	系列病例分析或质量较差的病例对照研究	病例对照研究, 较差或非独立的参考标准
5	未经明确分析评价的专家意见	未经明确分析评价的专家意见
推荐等级		
A	高质量	
B	中等质量	
C	低质量	
D	极低质量	

RCT: 随机对照试验 (randomized controlled trial)。

## 1 诊断

### 1.1 问题一: 如何定义及描述 NF-Pan-NET 的特征?

推荐建议:

1) Pan-NET 的组织病理学检查需包括 2 种内分泌

标志物和增殖评估 (Ki-67) (证据等级 1, 推荐等级 A)。

2) 怀疑诊断小 NF-Pan-NET (< 2 cm), 且生长抑素受体显像 (somatostatin-receptor imaging, SRI) 呈阳性, 应在可能的情况下行组织学或细胞学检查证实 (证据等级 3, 推荐等级 B)。

NET 的诊断依赖组织学或细胞学检查, 而 F-Pan-NET 的诊断则依赖于激素引起的综合症状。其组织病理学特征类似神经内分泌生长模式, 包括巢状、小梁状、回状和实状结构, 以及神经内分泌标志物突触素和嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CgA) 的表达<sup>[4]</sup>。

但在胰腺腺泡细胞癌、实性假乳头状瘤和副神经节瘤中, 这些标志物也可能呈阳性, 因此应行鉴别<sup>[5]</sup>。最近研究发现, 转录因子 INSM1 可能成为 NET 的敏感和特异性诊断标志物。另外, 通过分裂象 (分裂数/2 mm<sup>2</sup>) 和 Ki-67 抗原的表达 (占所有肿瘤细胞的百分比) 测量增殖来评估分级, Ki-67 在 G2 和 G3 的界值点分别为 3% 和 20%。

另外, 研究发现 DAXX 和 ATRX 的突变并伴随各自蛋白质的核表达缺失, 表明染色体不稳定、表观遗传进展和手术后复发风险增加, 其具有额外的预后价值。一项国际队列研究发现在直径 ≤ 2.0 cm 的肿瘤中, ATRX/DAXX 和丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 是独立的负面预后因素<sup>[6]</sup>。同时, 在术前未行 SRI 的情况下, 免疫组织化学检测评估生长抑素受体-2 (somatostatin receptor-2, SSTR-2) 的表达有利于 Pan-NET 的诊断。对于原发部位不明的胰腺转移病例, 一些特异性转录因子有助于鉴别。甲状腺转录因子-1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1) 提示肺和甲状腺来源, 尾型同源框转录因子-2 (caudal type homeobox-2, CDX-2) 提示肠道来源。NF-Pan-NET 免疫组织化学可以有激素表达, 除非存在相关的临床综合征, 否则其表达并不能证明是 NF-Pan-NET。

另外, RNAseq 和甲基化可能提供额外的诊断 (细胞和器官来源) 或预后价值, 但需在前瞻性研究中证实, 目前尚未常规使用。在不到 10% 的罕见病例中, NF-Pan-NET 可能进展为 F-Pan-NET, 所以随访中要详细评估病人症状, 对家族性 NF-Pan-NET 中尤为重要。

建议对偶发的直径 < 1~2 cm 的 NF-Pan-NET 行组织学确诊, 以排除如异位脾、胰岛或罕见的其他肿瘤转移。尽管较少的活检样本量有病理学分级

不足的风险,但其足以诊断NET。另外,排除病理分级较高的病人后,*DAXX/ATRX*丢失对病人的随访有帮助<sup>[4]</sup>。

针对多发性Pan-NET,合并胰腺胰岛细胞弥漫性增生和胰腺外器官受累的其他多发性内分泌瘤[多发性内分泌腺瘤(multiple endocrine neoplasia, MEN) 1, MEN 4或希佩尔-林道(von Hippel-Lindau, VHL)病等],或30~50岁的年轻Pan-NET病人推荐进行遗传相关检查。目前,在高达10%的散发Pan-NET中观察到DNA损伤修复基因突变,但其意义仍不清楚。

**1.2 问题二: NF-Pan-NET病人应进行哪些生化检查(目前和新型生物标志物)?**

推荐建议:

1)目前NF-Pan-NET无常规生物标志物。CgA测定可能在疾病进展过程中有帮助。如怀疑MEN 1,建议检测钙、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和垂体激素(主要是催乳素)(证据等级3b,推荐等级B)。

血清CgA水平不是诊断NF-Pan-NET的可靠指标,这种多肽由神经内分泌细胞分泌,许多因素可导致其表达升高<sup>[7-8]</sup>。然而,CgA在评估对治疗的反应以及检测疾病进展和复发方面可能是可靠的,建议采用相同的评估方法以利于评价。血清胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)可能是诊断NF-Pan-NET有用的循环标志物,特别是对于MEN 1综合征中包含的NET。然而,PP浓度升高的病人比例远低于CgA浓度升高的比例。

NETest是一类血液生物标志物,其中分析了NET的选定基因转录物特征的表达谱。NETest优于循环CgA,其在诊断和监测NET方面,相比其他分子生物标志物具有显著优势,可用于监测治疗效果和评估疾病进展<sup>[9-12]</sup>。但NETest对NF-Pan-NET无特异性,降低其临床实用性。循环microRNA在体液中的稳定性和对特定肿瘤的特异性,使其成为NET的潜在生物标志物<sup>[13-14]</sup>,还有待进一步研究。

建议在病人首次就诊时检测血液中特定标志物[胃泌素、胰岛素、血清素、血管活性肠多肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)、胰高血糖素、SST]水平,以确定病人是否存在功能综合征。在无激素症状的情况下,不建议进一步检测这些指标。

对于Pan-NET病人,应在临床或病理怀疑的情况下行MEN 1综合征检测,对疑似或有记录的病人进行MEN 1基本筛查试验,包括评估钙、PTH、催乳

素和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)。根据这些检测结果,疑似MEN 1的病人应进行遗传咨询和基因检测,以确定编码MEN 1基因的突变<sup>[8, 13, 15]</sup>。

**1.3 问题三: NF-Pan-NET病人最适合的影像学检查是什么?**

推荐建议:

1)应采用增强CT和(或)动态增强MRI,包括磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)和扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)。以及SST-正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)/CT,和(或)超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)及超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)(证据等级2a,推荐等级B)。

2)SST-PET/CT应被视为NF-Pan-NET病人初始分期的一线功能成像方法(证据等级2a,推荐等级B)。

3)全身分期依赖于胸部、腹部(至少包括动脉早期的双期检查)和骨盆的增强CT,以及SST-PET/CT(证据等级3a,推荐等级B)。

4)原发灶的局部可切除性评估建议应用增强CT和(或)MRI(证据等级2a,推荐等级A)。

5)肝脏MRI(包括DWI),最好使用肝细胞特异性造影剂,以排除肝转移或精确评估其数量、分布、可切除性和非手术局部治疗的可行性(证据等级3a,推荐等级B)。

6)采用<sup>18</sup>氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>fluorodeoxyglucose, FDG)-PET/CT进行预后评估对于任何级别和摄取SRI的NF-Pan-NET病人都很有意义(证据等级3b,推荐等级C)。

经腹超声即使采用CEUS,其对Pan-NET的敏感性也有限。为了更好识别NF-Pan-NET特征,建议应用增强CT和动态增强MRI,包括DWI和MECP及SRI-PET/CT,和EUS(可选择静脉造影剂)。

因为无内镜的侵入性及X线的辐射,MRI侵入性较小,推荐应用。增强CT和MRI对NF-Pan-NET的形态学评价有帮助,但需包含动脉早期时相。在无病理诊断的情况下,SST-PET/CT有利于明确Pan-NET诊断,提供相对高精度的全身分期。对于直径较小的Pan-NET,EUS对定位诊断较敏感。

对于无远处转移的Pan-NET,鉴于EUS易接近病灶,因此推荐EUS引导下细针抽吸(EUS-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)或EUS引导下细

针活检(EUS-guided fine-needle biopsy sampling, EUS-FNB)以明确病理。对于存在远处转移的病灶,首选经皮超声(尤其是累及肝脏)、CT或MRI引导下的活检。

鉴于经腹超声缺乏客观的图像素材,通常只用于初步检查,但其在鉴别肝脏转移时有优势。推荐应用CT、MRI和SRI,尤其是PET/CT进行全身分期评价。腹腔及盆腔增强CT对于诊断、分期、随访有重要意义而被推荐。但必须包含动脉期(25~30 s)和门静脉期(70~90 s),且病灶的早期强化可能与疾病进展缓慢有关。胸部CT在分期较晚的NF-Pan-NET及MEN 1病人中有助于评价转移。

与CT相比,所有NF-Pan-NET病人都应考虑SST-PET/CT检查,其具有较高的诊断准确性,且对临床决策有重要影响。但SST-PET/CT缺乏解剖的准确定位,仍无法替代增强CT或MRI。SST-PET/CT可以使用 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC或 $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC三者之一进行检查。此外,SST-PET/CT可以使用 $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE进行检查,其已在美国获得批准。SST-PET的低摄取与疾病预后不良相关,而高摄取预示肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)可能有效<sup>[16]</sup>。因此,建议对所有伴转移或有转移风险的NF-Pan-NET病人进行诊断、预后和治疗等多个层次的评估。

如SST-PET/CT摄取低,可考虑采用FDG-PET/CT进行分期,且较高FDG摄取率与较高的分级相关,是不良预后因素<sup>[17]</sup>。

NF-Pan-NET的可切除性评价取决于原发肿瘤的范围,是否存在转移和切缘阴性。需准确评价肝脏转移的可能性,建议应用MRI(包括DWI),最好使用肝细胞特异性造影剂的增强MRI来评价(也可借助SST-PET/CT或混合SST-PET/MR)。病灶的可切除性标准与胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)相似,通过CT或MRI评估病灶与血管受累程度,EUS也可用于评估肿瘤大小、血管受累程度及与主胰管的关系,但对可切除的病灶,EUS及其引导的活检并不作为常规推荐。

## 2 治疗

### 2.1 问题四: NF-Pan-NET 合适的手术方式是什么?

#### 2.1.1 局限性NF-Pan-NET病人的治疗原则或目

的是什么?

推荐建议:

1)对于无症状的病人,肿瘤直径 $\leq 1$  cm且无主胰管扩张的应积极监测随访。对于肿瘤直径 $> 1$  cm且 $\leq 2$  cm但无主胰管扩张的病人,应根据所需手术切除的类型以及病人的全身合并症进行个性化处理(证据等级3,推荐等级B)。

2)对于伴有主胰管扩张和(或)直径 $> 2$  cm的病人,强烈建议手术治疗(证据等级3,推荐等级B)。在仔细评估相关风险后,对于胰腺体尾病变或可以剜除的病例,应尽可能选择微创方法治疗(证据等级3,推荐等级B)。

进行根治性切除的NF-Pan-NET病人5年生存率达70%~80%<sup>[18]</sup>。并非所有的NF-Pan-NET都具有相同的生物学特性,应选择合适的手术方案,并避免不必要的手术。一方面,小的、低级别和无症状的NET进展为恶性肿瘤的风险较低;另一方面,大的和高级别的病变常有侵袭性,并有胰外扩散的可能性。因此,准确选择病人并提供个性化手术方案至关重要。

直径 $< 2$  cm的病变相对惰性,风险较低,目前建议密切随访监测。正在进行的一项荷兰的多中心前瞻性观察研究(PANDORA研究)目的是评估直径 $< 2$  cm的NF-Pan-NET进行随访观察策略的可行性<sup>[19]</sup>。中位随访17个月,76例中有89%的病人肿瘤未进展,而11%的病人肿瘤直径增加 $> 0.5$  cm/年。6%的病人在随访期间接受了手术治疗,其中1例术中意外发现腹膜转移,术后随访时出现复发。

ENETS正推动一项更大规模的前瞻性观察性研究(ASPEN研究),该研究涉及全球40多家机构,目前正在招募1000例无症状、肿瘤直径 $\leq 2$  cm的NF-Pan-NET病人。该研究在真实世界描述该疾病的临床管理策略,包括主动监测策略和手术切除。中期分析研究表明,大多数(81%)病人采取了“观察等待”的策略<sup>[20]</sup>。在接受手术的病人中,具有侵袭性组织学特征与主胰管扩张有关。而且,具有侵袭性组织学特征且主胰管未扩张的病人肿瘤直径均 $> 1$  cm。

一项前瞻性单臂研究(NCT03834701),验证EUS引导射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗Pan-NET的安全性和有效性,RFA有可能代替手术切除从而有效地治疗直径较小的NF-Pan-NET,但研究证据仍不足。同时,关于应用生长抑

素类似物(somatostatin analogue, SSA)控制小NF-Pan-NET的疾病进展,目前也无足够证据。

当有手术指征时,应根据病变部位选择切除方案。保留胰腺实质的切除术可降低术后胰腺功能受损的风险。如肿瘤剜除术和中段胰腺切除术手术并发症发生风险较低,且其长期预后与标准切除术类似<sup>[21]</sup>。

非常规切除术的主要缺点是缺乏足够的淋巴结清扫。遗憾的是,没有哪种术前检查能准确预测淋巴结受累与否。因此,对于有淋巴结转移风险的病人,应避免采用非常规切除术<sup>[22]</sup>。对于肿瘤直径>3 cm的病人,应常规行淋巴结清扫术。对直径2~3 cm、有机会行剜除术和中段胰腺切除术的病人,应仔细评估合并症和解剖性胰腺切除相关的风险。

微创手术的术后恢复明显优于开放手术,尤其是病灶位于胰腺体尾的病例<sup>[23]</sup>。关于微创胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)的安全性和有效性,目前仍缺乏可靠的数据。然而,在经验丰富的中心,对病人的风险和获益进行评价后,可以筛选合适病例进行微创PD。

**2.1.2 进展期NF-Pan-NET病人治疗的原则/目的是什么?**

推荐建议:

1)局部晚期NF-Pan-NET(T3期和T4期)病人可在胰腺专科中心安全切除,死亡率低,并发症发生风险可接受(证据等级3,推荐等级A)。

2)在合适的病例中,可考虑进行根治性局部切除术(radical local resection, R0),包括门静脉切除术(证据等级3,推荐等级A级)。

3)切除后的列线图分析有助于估计复发的风险并指导临床随访计划(证据等级3,推荐等级B)。

4)对于局部晚期或SST-PET/CT阳性的G1~G2期寡转移病人,可考虑术前使用PRRT(证据等级3,推荐等级B级)。

胰腺切除术是复杂的手术方法,在高容量中心,围术期并发症发病率高达50%,死亡风险高达3%<sup>[24]</sup>。对质地柔软的胰腺腺体,需仔细评估手术指征。对局部小肿瘤,要在密切随访下避免不必要的手术,而进展期肿瘤则需行手术风险-收益评估。

截至目前,对NF-Pan-NET的可切除性定义尚无有效的共识。在临床实践中,局部进展期或临界可切除肿瘤是根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)对PDAC的定义进行分类,基于周围血管侵犯、远处

扩散或区域外淋巴结转移情况。ENETS及美国癌症联合委员会(American Joint Cancer Committee, AJCC)分期系统定义T3期为肿瘤直径>4 cm或侵犯胰腺外,T4期为侵犯邻近结构或动脉血管,这与NCCN对局部进展期或临界可切除PDAC的定义一致。

为了评估外科手术的疗效和风险,预测肿瘤的复发和治愈机会是必不可少的步骤。手术切除后复发的主要危险因素基于病理因素(分级、Ki-67、大小、周围神经浸润或淋巴结转移或远处转移)、临床因素(肿瘤相关症状、性别、CgA水平、手术方式或影像学特征)和分子因素[如DAXX/ATRX缺失、波形蛋白高表达和上皮钙黏着蛋白(E-cadherin)缺失]<sup>[25]</sup>。一般来说,复发的风险在12%~18%之间,肝脏是最常见的部位,切除部位的局部复发并不常见(2%)<sup>[24, 26]</sup>。

Heidsma等<sup>[26]</sup>最近报道了来自欧洲7个中心的342例G1~G2期NF-Pan-NET病人,显示包括淋巴结转移、G2期肿瘤和周围神经浸润在内的列线图高预测价值。低危组(排除伴远处转移、G3期和遗传性综合征等3种危险因素),5年复发率为8%,而高危组复发率为65%。另一个国际研究小组在1 006例切除NF-Pan-NET的病人中开发了类似、经过验证的复发风险评估体系(recurrence risk score, RRS)(1~10分)。给予淋巴结转移、症状(黄疸、疼痛或出血)、肿瘤直径>2 cm和Ki-67评分。Ki-67>20%对复发的影响最高,因此给予6分。2年后,高风险组有33%复发(6~10分),而低风险组只有2%复发。因此,切除后病人可采取频繁或不频繁的随访方案。此外,高危病人可考虑行术后辅助治疗,理想的情况是参加临床试验。

局部进展期NF-Pan-NET切除术后的预后资料很少。一项国际队列研究比较61例接受联合门静脉切除PD的病人和480例接受标准PD的病人<sup>[27]</sup>。静脉切除术组的围术期死亡率为1%,并发症发生率为48%,而标准PD非静脉切除术组为33%。配对分析后,两组间OS和复发率差异无统计学意义(71%比69%)。这表明,即使是联合血管重建的手术切除也是安全的,长期预后良好。综合治疗的快速发展为新辅助治疗创造了条件。局部控制或肿瘤缩小可能提高初始不可切除病人的切除率,并降低复发率。PRRT用于局部晚期NF-Pan-NET,甚至有限远处转移(寡转移)的肿瘤。其可能是一种很有前途的治疗方法。2018年,Partelle等<sup>[28]</sup>的临床

研究回顾性比较 23 例先接受 PRRT 后手术切除的病人与直接行手术切除的病人。PRRT 组 R0 切除率较高,淋巴结阳性率较低,术后胰漏 (postoperative pancreatic fistula, POPF) 发生率降低。这些数据需由前瞻性研究验证。其中一项研究近期已完成入组 (ClinicalTrials.gov: NCT 04385992)。另一项来自印度的研究评估了 57 例不可切除的胰腺或十二指肠肿瘤和 (或) 潜在可切除的肝脏寡转移病人<sup>[29]</sup>。<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗 84% 的病人完全或部分缓解, 1/4 的病人可切除。鉴于这些数据属于回顾性研究且有较高的偏倚风险, 应谨慎看待。但这种治疗策略至少是安全和可行的。

化疗是另一种潜在有效的治疗方法。还需行临床试验来评估化疗在疾病进展期情况下效果。

## 2.2 问题五: PRRT 在 NF-Pan-NET 病人中的特定作用是什么?

推荐建议:

1) PRRT 被视为 SST-PET/CT 阳性的 G1~G2 期 NF-Pan-NET 病人的二线治疗选择 (证据等级 2b, 推荐等级 B)。

PRRT 是 NF-Pan-NET 病人有效且相对安全的治疗选择。在 SST-PET/CT 阳性的晚期 Pan-NET 病人中开展的双臂随机 II 期、非比较 OCLURANDOM 试验 (PRRT 和舒尼替尼), 结果显示 PRRT 组 PFS 明显延长, PRRT (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) 的中位 OS 期为 20.7 个月, 而舒尼替尼为 11.0 个月<sup>[30]</sup>。近期一项回顾性研究 NETTER-R 也表明, <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗可能让 Pan-NET 病人获益<sup>[31]</sup>。

目前的临床试验聚焦于 PRRT 在 Pan-NET 病人 (包括 G3 期) 一线治疗选择的前瞻性评价 (NCT 03972488, NCT 04919226)。2020 年, PRRT 在 Pan-NET 治疗研究 (包括 2 项前瞻性研究和 6 项回顾性研究) 的联合分析结果显示, 中位 PFS 期为 20~39 个月、中位 OS 期为 37~79 个月 [不同部位的胃肠 NET (gastro-entero-pancreatic NET, GEP-NET) 的 PFS 和 OS 相当]<sup>[32]</sup>。

目前 G3 期 Pan-NET 病人 PRRT 的疗效数据仍有限。2019 年, Zhang 等<sup>[33]</sup>报道 69 例 NET 病人 (其中 46 例为 Pan-NET) 接受 <sup>177</sup>Lu/<sup>90</sup>Y-(DOTATATE 或 DOTATOC) PRRT 的结果, 表明主要对 Ki-67 ≤ 55% 的病人有效。Carlsen 等<sup>[34]</sup>发表一项 G3 期 NET 和神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 研究, 其中 89 例为 G3 期 Pan-NET 或 NEC, 发现在这些特定的病人中缓解率良好。Thang 等<sup>[35]</sup>在 17 例联合

或不联合放射增敏化疗的 G3 期 Pan-NET 病人 (17/28) 中获得类似结果。然而, 仍缺乏前瞻性研究以确定 PRRT 在 G3 期 Pan-NET 中的作用。

目前, PRRT 仅在临床试验中用于治疗高 SST 的 G3 期 Pan-NET。比较 PRRT 与大剂量奥曲肽的 NETTER-2 试验 (clinicaltrials.gov: NCT 03972488) 已完成, 等待公布结果。此外, COMPOSE 试验 (NCT 04919226) 比较 PRRT 联合化疗与依维莫司在 G2~G3 期 GEP-NET 中的作用, 研究仍在进行<sup>[15, 36-37]</sup>。

对于 Pan-NET 阳性的 NF-Pan-NET, 有几种治疗方案可供选择, 但包括 PRRT 在内的优选方案的排序仍无法确定。

关于再次应用 PRRT, Strosberg 等<sup>[38]</sup>对 13 项研究的荟萃分析, PRRT 再治疗后病人的中位 PFS 期为 12.5 个月, 中位 OS 期为 26.8 个月。基于来自 3 个中心 (鹿特丹伊拉斯姆斯、伦敦皇家自由医院、波恩大学共 224 例) 的数据显示, 中位 PFS 期为 12.5 个月, <sup>177</sup>Lu-PRRT 再治疗的安全性特征与初次 PRRT 相似。

如果放射性核素治疗的有效性持续 1 年或更长后出现疾病进展, 可考虑重复 PRRT。然而, PRRT 再治疗 PFS 期可能较短<sup>[36]</sup>。鉴于 <sup>90</sup>Y 的毒性更大, PRRT 再治疗建议使用 <sup>177</sup>Lu。具体剂量应个体化选择<sup>[36, 38]</sup>。

## 2.3 问题六: 生物疗法和分子靶向治疗在 NF-Pan-NET 的作用是什么?

推荐建议:

1) 推荐 SSA 作为生长缓慢、SST 阳性、晚期 G1~G2 期 NF-Pan-NET 的前期治疗 (证据等级 2b, 推荐等级 A)。

2) 推荐依维莫司和舒尼替尼用于进展期 G1~G2 期 NF-Pan-NET (证据等级 1a, 推荐等级 A)。

3) 依维莫司和舒尼替尼可考虑用于进展期 G3 期 NF-Pan-NET 的治疗 (证据等级 3b, 推荐等级 B)。

NET 细胞膜上表达 G 蛋白偶联受体 SST 1~5, 已成为其诊断和治疗的重要进展。兰瑞肽缓释水凝胶制剂 (兰瑞肽自凝胶) 和长效可重复 (long-acting repeatable, LAR) 奥曲肽, 作为两种 SST 靶向的 SSA, 通常用作晚期 NF-Pan-NET 的一线治疗, 尤其是疾病进展相对缓慢的病人。CIMINET 是第一个证明兰瑞肽自凝胶延长 PFS 的前瞻性临床试验, 在 Ki-67 < 10% 的 NF-Pan-NET 队列中与安慰剂相比, HR=0.58 (95%CI: 0.32~1.04)。目前仍无奥曲肽

LAR的随机数据。但西班牙R-GETNE注册中心的真实世界临床实践报告表明,两种SSA显示出相似的有效性和安全性。这一结果得到高分化(Ki-67 $\leq$ 20%)转移性GEP-NET病人(535例)的独立研究验证,这些病人接受SSA单药一线治疗。该研究未观察到PFS的显著差异(HR=0.90, 95%CI: 0.71~1.12)。在G2期或Ki-67 $>$ 10%及更严重的NF-Pan-NET中,仍缺乏使用这些药物的结论性数据<sup>[39]</sup>。

几项临床前研究尝试在Pan-NET病人应用多激酶抑制剂(multikinase inhibitor, MKI),用来靶向血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor-receptor, VEGFR)。舒尼替尼是迄今为止唯一被国际监管机构批准用于治疗高分化Pan-NET的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)。这是基于171例病人的III期试验发现其改善PFS期(与安慰剂相比,HR=0.42, 95% CI: 0.26~0.66)。除PFS期延长外,客观缓解率达9.3%,而对对照组观察到无缓解,更有说服力。其他MKI如培唑帕尼、阿昔替尼和仑伐替尼等,在该领域也显示出有效的结果。

研究发现PI3K-Akt-mTOR通路相关的基因如*MEN 1*、*TSC 2*或*NF-1*在Pan-NET中的表达量发生显著改变。基于这种生物学特点,开发出mTOR抑制剂如依维莫司。在晚期G1~G2期Pan-NET的前瞻性随机III期试验RADIANT-3表明,与安慰剂相比,依维莫司显著改善PFS(HR=0.35, 95%CI: 0.27~0.45)。由于无靶向药物的对比性研究,舒尼替尼或依维莫司的使用主要基于医师的经验、偏好,或根据病人临床特征、合并症和伴随治疗评估其安全性进行选择。研究表明,舒尼替尼或依维莫司也可能成为Ki-67 $<$ 55%的G3期NET病人治疗的潜在选择。

VHL病是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病,与*VHL*基因失活和转录因子——缺氧诱导因子2 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ )激活相关。VHL病病人有较高的Pan-NET和其他肿瘤发病风险。贝组替凡(belzutifan)是在美国获批的HIF-2 $\alpha$ 的口服抑制剂,在*VHL*胚系突变的Pan-NET病人中,120 mg、qd的剂量可达到90.9%的客观缓解率<sup>[40]</sup>。一项关于贝组替凡的II期试验正在招募晚期GEP-NET和嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(*VHL*突变)病人,该研究正在注册中。因此,贝组替凡在转移性Pan-NET中的作用仍不清楚。

由于低肿瘤突变负荷(tumour mutational bur-

den, TMB),非炎症微环境和高增殖率缺乏,Pan-NET病人无有效的新型全身疗法[如新型免疫检查点抑制剂(immune-checkpoint inhibitor, ICI)或抗体药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)。

2.4 问题七:化疗在NF-Pan-NET治疗中的作用是什么?

推荐建议:

1)对于转移性进展期和(或)有症状G1~G2期NF-Pan-NET病人,替莫唑胺+卡培他滨或链脲霉素+5-FU可被作为系统性一线治疗(证据等级2b级,推荐等级B)。

2)替莫唑胺+卡培他滨也可考虑用于转移性G3期NF-Pan-NET病人的一线治疗(证据等级3b级,推荐等级B)。

化疗长期以来一直用于Pan-NET病人治疗。早期烷化剂(链脲霉素、氮芥霉素、多柔比星)已被替莫唑胺(达卡巴嗪的口服类似物)单药或与卡培他滨(5-FU的口服类似物)联用取代。E2211研究是一项双臂、随机的II期临床回顾性研究,将纳入的144例进展期低/中分化Pan-NET病人随机分为2组,一组接受替莫唑胺单药,一组接受替莫唑胺+卡培他滨治疗,联合治疗组有更优的PFS(HR=0.58,  $P=0.022$ ),其也是本研究的主要终点<sup>[41]</sup>。此外,联合治疗组显示出改善缓解率(40%比34%)和OS期(58.7个月比53.8个月)的趋势。O-6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶(O-6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)缺乏可能与较高的缓解率有关,但与PFS或OS的改善无显著相关性。因此,目前MGMT的表达或启动子甲基化的评估还不能指导临床实践,尽管其有助于肿瘤体积缩小。

ECOG-ACRIN E2211研究仅限于Ki-67 $<$ 20%的病人(G1~G2期)。一项多中心回顾性研究<sup>[42]</sup>显示,G3期GEP-NET病人的缓解率为36%(其中67%为胰腺,49%分化良好;92%替莫唑胺+卡培他滨,8%替莫唑胺单药)。缓解率差异无统计学意义,但分化良好的病人[41%(G3期NET)比26%(NEC),  $P=0.63$ ],和Ki-67 $<$ 55%的病人更获益[39%(Ki-67 $<$ 55%)比14%(Ki-67 $\geq$ 55%),  $P=0.014$ ]。

尽管替莫唑胺广泛应用于临床实践,但目前尚未获得在NET应用的适应证。链脲霉素,无论是联合5-FU还是多柔比星,客观缓解率(overall response rate, ORR)为38%,中位PFS期约为12个月,均为自20世纪70年代使用至今的方案<sup>[42]</sup>。

在有多种治疗选择的情况下,应筛选病人进行

化疗,如有高有丝分裂活性的特征(体积大或肿瘤生长显著),并以减少体积为治疗目标。

替莫唑胺联合化疗作为新辅助和转化治疗在局部进展期以及局限性远处转移的病人中的数据有限。一项回顾性研究表明,10例局部进展期Pan-NET病人和20例潜在可切除Pan-NET合并肝转移病人接受替莫唑胺+卡培他滨治疗。缓解率为43%,且26例(87%)病人接受手术治疗(原发灶和/或肝转移灶切除术),其中63%的病人生存到5年<sup>[43]</sup>。鉴于回顾性数据存在选择偏倚,很难得到确定性结论。但是,化疗可能使部分病人获得手术切除的机会。

尽管如此,化疗作为Pan-NET术后辅助治疗的作用尚不清楚,在G1~G2期Pan-NET根治术后使用化疗策略的证据不足,尚需大样本和长期随访的Ⅲ期临床研究进一步证实。

## 2.5 问题八:进展期NF-Pan-NET最合适的一线治疗策略是什么?其治疗选择顺序是什么?

过去10年,美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)针对进展期NF-Pan-NET先后批准了几种全身治疗方案,包括SSA、依维莫司、舒尼替尼、PRRT/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE。所有这些药物都被批准用于Ki-67 < 20%的进展期高分化Pan-NET病人,也有研究包括G3期NET(Ki-67 > 20%)的病例。自1970年链脲霉素被批准用于化疗以来,目前替莫唑胺+卡培他滨也被作为可选择的一线化疗方案<sup>[44]</sup>。

目前,疗效的预测因素和针对治疗的特异性测序都未得到验证,因此尚无真正的“金标准”。影响治疗决策的因素如下:

- 1) 基线肿瘤状态(如稳定与进展,缓慢生长与快速生长,异时转移的无病间隔);
- 2) 原发肿瘤部位(头部与体部/尾部);
- 3) 转移的范围(如肝脏与肝+肝外);
- 4) 肿瘤负荷(特别是肝脏和腹膜);
- 5) Ki-67;
- 6) FDG-PET/CT摄取;
- 7) 瘤负荷相关的症状;
- 8) SRI(<sup>68</sup>Ga-PET/CT)(阴性/阳性、同质性、<sup>68</sup>Ga和FDG影像学检查一致性);
- 9) 原发和转移灶的潜在可切除性;
- 10) 病人特征(年龄、合并症、体力状态);
- 11) 遗传综合征(主要是MEN1、VHL);

12) 既往治疗史和持续累积毒性;

13) 治疗目标(如控制肿瘤生长、降级、降期、缩小肿瘤、改善生活质量)。

SRI阳性,且肝脏肿瘤负荷较高<sup>[45]</sup>,或广泛腹膜癌<sup>[46]</sup>的NF-Pan-NET,是PRRT的潜在病人,鉴于PRRT相关的毒性风险,应由专业的多学科团队仔细评估。

目前尚无较晚期NF-Pan-NET不同治疗模式的随机前瞻性研究的结果。随机对照Ⅲ期SECTOR研究旨在解答Pan-NET病人系统治疗的序贯顺序问题。初步结果显示,依维莫司序贯链脲霉素、5-FU化疗方案相比链脲霉素、5-FU序贯依维莫司,1年PFS率差异无统计学意义<sup>[47]</sup>。

另一方面,多中心随机Ⅱ期OCLURAN-DOM研究比较Pan-NET病人PRRT与舒尼替尼的疗效。初步结果显示,PRRT较舒尼替尼显著延长PFS期[中位PFS期20.7个月(90%CI:17.2~23.7)比11.0个月(90%CI:8.8~12.4)]<sup>[30]</sup>。

意大利一项大型回顾性多中心全国性研究显示,在GEP-NET(包括NF-Pan-NET)病人的二线治疗中,PRRT较化疗、依维莫司或舒尼替尼有更优的PFS,在NF-Pan-NET亚组中也得到证实<sup>[6]</sup>。

两个正在进行的国际Ⅲ期临床研究旨在探索PRRT对晚期一线高Ki-67(10%~55%)GEP-NET的疗效,其与单用大剂量(60 mg)LAR作为一线治疗比较(NETTER-2试验,NCT03972488),或与化疗或依维莫司作为一线或二线比较(COMPOSE试验,NCT04919226)<sup>[37]</sup>。

晚期G1~G2期NF-Pan-NET的治疗策略如图1所示。

## 2.6 问题九: MEN 1病人如何管理?

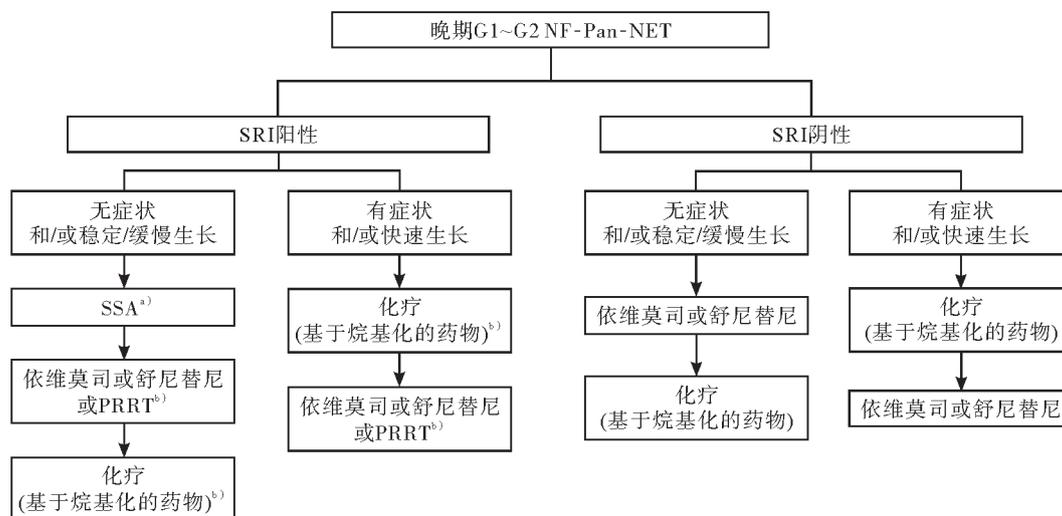
推荐建议:

1) 对于MEN 1病人,NF-Pan-NET直径≤2 cm可以观察;>2 cm建议手术切除(证据等级2,推荐等级B)。

2) 对于直径2~3 cm或G2期的NF-Pan-NET,应由NET专业的多学科诊疗(multi-disciplinary treatment, MDT)团队作出个体化决策(证据等级3,推荐等级B)。

3) MEN 1病人及其亲属均应由经验丰富的专家进行随访(证据等级2,推荐等级B)。

NF-Pan-NET的分子机制尚不清楚。尽管90%的病例是散发性的,但少数可能与遗传综合征有关,如MEN1、VHL和结节性硬化症(tuberous sclero-



a): 首选 Ki-67<10%; b): 如使用细胞减灭术, PRRT 或化疗或 TAE/其他肝脏定向治疗。

SRI: 生长抑素受体显像; SSA: 生长抑素类似物; PRRT: 肽受体放射性核素治疗。

图1 G1~G2期 NF-Pan-NET 治疗策略

Fig 1 Treatment strategies of G1-G2 NF-Pan-NET

sis complex, TSC) 等。

MEN1 是一种罕见的常染色体显性遗传内分泌肿瘤综合征, 由编码 menin 蛋白的 11 号染色体 (11q13) 长臂上的肿瘤抑制基因 *MEN1* 突变引起。至 50 岁时, 携带该突变者几乎均出现临床表现。NF-Pan-NET 的终生患病率为 80%。该综合征与甲状旁腺腺瘤、十二指肠 Pan-NET (duodenopancreatic NET, DP-NET) 和垂体前叶腺瘤相关, 与胸腺、肺、胃 NET 和其他肿瘤也有较低的关联频率, 因此监测病人的其他肿瘤很重要。其一级亲属成为携带者的概率是 50%, 因此需早期识别并筛选 MEN1 综合征的亲属<sup>[48]</sup>。

MEN1 相关肿瘤常是多发性、无功能, 通常在 10~20 岁开始出现临床症状。目前的证据表明, 用 MRI 与 EUS 检查交替密切随访, 以评估生长速率。在病灶直径 > 1 cm 且检测隐匿转移或在考虑外科干预时, 建议 SRI-PET 检查<sup>[49]</sup>。

研究表明, MEN1 相关的 NF-Pan-NET 生物学行为相对比较惰性, 对于病变直径 < 2 cm 者可选择观察随访。对于 G2~G3 期病变, 有淋巴结转移, 直径 > 3 cm 者, 考虑其转移潜能, 建议手术切除<sup>[50]</sup>。直径 2~3 cm 的病变存在不确定性, 需行更多的研究。对于直径 > 2 cm 的 MEN1 相关 NF-Pan-NET, 若每年直径增幅 > 0.5 cm, 或伴有功能综合征 (如胰岛素瘤和 VIP 瘤), ENETS 建议手术切除<sup>[8, 21]</sup>。

关于 Pan-NET 的手术治疗仍存在争议。如肿瘤剜除术、淋巴结活检和血管重建在一定程度上可

改善肿瘤学结局, 特别是对 MEN1 和直径 1~2 cm 的肿瘤。散发与 MEN1 相关 NF-Pan-NET 比较, 既有相似之处, 如预后因素 (肿瘤大小、分级和累积甲基化指数); 也有不同之处, 如年轻病人占比、多病灶和伴随肿瘤的情况<sup>[51]</sup>。

### 3 随访

问题十: NF-Pan-NET 推荐的随访策略是什么?

推荐建议:

1) 常规影像学随访包括胸/腹/盆腔增强 CT, 考虑长时间随访期间 CT 累积辐射暴露, 也可选用胸部 CT 加全腹部 MRI 检查。治疗后 5 年内每 6~12 个月复查 1 次, 然后 12~24 个月 1 次至满 10 年, 10 年后每 5 年复查 1 次 (证据等级 5, 推荐等级 B)。

2) SST-PET/CT 检查应在 3~6 个月时进行 (如治疗前未扫描过), 必要时每 1~2 年复查 1 次 (证据等级 5, 推荐等级 C), 或影像学检查怀疑复发时进行 (证据等级 2a, 推荐等级 B)。

3) 对于未能手术切除的病人 2 年内应每 3~6 个月复查 1 次检查, 治疗稳定后可每 6~12 个月 1 次 (证据等级 3a, 推荐等级 B), 必要时每 1~2 年行 SST-PET/CT 检查 (证据等级 4, 推荐等级 C)。

4) 需对晚期医源性不良事件进行筛查 (证据等级 3b, 推荐等级 A)。

随访的目的主要在于评估疗效, 并适时制定或更换治疗方案。应终身随访。由于异时性转移及

复发可能发生得很晚,应告知病人需长期监测(至少 20 年,甚至终身),尽管间隔时间可以逐渐延长。

### 3.1 接受根治性手术治疗 NF-Pan-NET 病人(无论初始是否发生转移)

术后 3~6 个月进行影像学及 SST-PET/CT 检查,5 年内每 6~12 个月行影像学检查,然后每 12~24 个月 1 次至 10 年,10 年后每 5 年复查 1 次。随访频率可根据肿瘤分级、分期、R0/R1 切除术和预期寿命等因素进行调整<sup>[52]</sup>。

MRI 及 DWI 相较 CT 是腹部检查首选,尤其适用于肝脏较小的转移灶。

对局部病变进行局部治疗后的评估,如肝转移,在前两年每 3 个月进行 2 次专门的肝脏复查(最好是 MRI)。

SRI 检查(最好使用 PET/CT 取代闪烁显像)每 1~2 年进行 1 次,其在骨骼、心脏和乳房等的敏感性优于 CT。影像学检查怀疑复发时,建议应用此项检查。

目前无有效的肿瘤复发预测标志物。血浆中 CgA 的水平与肿瘤负荷相关。检测神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平对高级别(NET G3 期)病人可能有帮助。

### 3.2 未接受手术切除的转移性 NF-Pan-NET 病人

3 个月时进行影像学检查,然后 2 年内每 3~6 个月进行 1 次,病情稳定者可 6~12 个月 1 次。必要时每 1~2 年进行 1 次 SST-PET/CT 检查。首选何种成像方式,应根据病例具体选择,取决于其显示目标病变和覆盖潜在新转移部位的能力;如使用肝细胞特异性造影剂的 MRI 通常比 CT 检测小的肝病变更敏感。在整个随访过程中,成像方式不应随意改变,无论是 MRI 造影剂的类型(细胞外与肝细胞特异性)、造影剂的时间,还是 SRI 示踪剂的选择。肿瘤的评估目前依赖于实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 1.1 的肿瘤体积变化。肿瘤对治疗的反应是通过与基线扫描(治疗开始 $\pm$ 1 个月)或生长时的最佳反应(最低点)进行比较来评估的。在整个随访过程中,可以使用相同的检测试剂盒监测血浆 CgA 水平。然而,如无进展的证据,CgA 单独升高并不是改变治疗的依据,但可能提示更密切的随访,包括 SRI 的应用。

### 3.3 筛查晚期医源性不良事件

应筛查晚期医源性不良事件,如肾毒性(链脲霉素或 PRRT)、心力衰竭(舒尼替尼、多柔比星)和

骨髓毒性(PRRT、烷化剂)的发生。

## 4 总结

该 ENETS 指南提供了关于 NF-Pan-NET 诊断和治疗的最新实用建议。该类病人的管理需要专业的 MDT 团队决策。后续研究需重点关注预后相关分子标志物、治疗方法的选择及其应用顺序。

### 利益冲突说明/Conflict of interests

所有作者声明不存在利益冲突。

### 伦理批准及知情同意/Ethics approval and patient consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

### 作者贡献/Authors' contributions

韩亮负责确定文章方向,文献检索,资料分析,实施研究,指导、审查和修订文章;韩亮、刘昊楠负责指南翻译,文章撰写与文献整理;仵正负责策划研究设计,提供写作思路和对文章的知识性内容进行审阅。

### [参考文献]

- [1] KOS-KUDŁA B, CASTAÑO J P, DENECKE T, et al. European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours[J]. *J Neuroendocrinol*,2023,35(12):e13343.
- [2] YANG Z, SHI G. Comparative outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: a population-based analysis of the SEER database[J]. *Eur J Surg Oncol*,2022,48(10):2181-2187.
- [3] AYSAL A, AGALAR C, EGELI T, et al. Reconsideration of clinicopathologic prognostic factors in pancreatic neuroendocrine tumors for better determination of adverse prognosis[J]. *Endocr Pathol*,2021,32(4):461-472.
- [4] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*,2020,76(2):182-188.
- [5] BELLIZZI A M. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you?[J]. *Hum Pathol*,2020,96:8-33.
- [6] PUSCEDDU S, PRINZI N, TAFUTO S, et al. Association of upfront peptide receptor radionuclide therapy with progression-free survival among patients with enteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *JAMA Netw Open*,2022,5(2):e220290.
- [7] DAM G, GRØNBÆK H, SORBYE H, et al. Prospective study of chromogranin A as a predictor of progression in patients with pancreatic, small-intestinal, and unknown primary neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*,

- 2020,110(3-4):217-224.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] MALCZEWSKA A, KOS - KUDŁA B, KIDD M, et al. The clinical applications of a multigene liquid biopsy (NETest) in neuroendocrine tumors[J]. *Adv Med Sci*,2020, 65(1):18-29.
- [10] MALCZEWSKA A, WITKOWSKA M, WÓJCIK - GIERTUGA M, et al. Prospective evaluation of the NETest as a liquid biopsy for gastroenteropancreatic and bronchopulmonary neuroendocrine tumors: an ENETS center of excellence experience[J]. *Neuroendocrinology*, 2021,111(4):304-319.
- [11] ÖBERG K, CALIFANO A, STROSBURG J R, et al. A meta-analysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood[J]. *Ann Oncol*,2020,31(2):202-212.
- [12] MODLIN I M, 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.
- [13] KOS-KUDŁA B, FOLTYN W, MALCZEWSKA A, et al. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)] [J]. *Endokrynol Pol*,2022,73(3):387-454.
- [14] BLÁZQUEZ-ENCINAS R, MORENO-MONTILLA M T, GARCÍA-VIOQUE V, et al. The uprise of RNA biology in neuroendocrine neoplasms: altered splicing and RNA species unveil translational opportunities[J]. *Rev Endocr Metab Disord*,2023,24(2):267-282.
- [15] KOS-KUDŁA B, ROSIEK V, BOROWSKA M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Nowotwory neuroendokrynne trzustki - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)] [J]. *Endokrynol Pol*, 2022, 73 (3):491-548.
- [16] CARLSEN E A, JOHNBECK C B, LOFT M, et al. Semi-automatic tumor delineation for evaluation of <sup>64</sup>Cu - DOTATATE PET/CT in patients with neuroendocrine neoplasms: prognostication based on lowest lesion uptake and total tumor volume[J]. *J Nucl Med*,2021,62(11):1564-1570.
- [17] BINDERUP T, KNIGGE U, JOHNBECK C B, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET is superior to WHO grading as a prognostic tool in neuroendocrine neoplasms and useful in guiding PRRT: a prospective 10-Year follow-up study[J]. *J Nucl Med*,2021,62(6):808-815.
- [18] RICCI C, PARTELLI S, LANDONI L, et al. Sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours: multicentre analysis[J]. *Br J Surg*,2021,108(7):811-816.
- [19] HEIDSMA C M, ENGELSMAN A F, 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.
- [20] PARTELLI S, MASSIRONI S, ZERBI A, et al. Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: interim analysis of prospective ASPEN trial[J]. *Br J Surg*, 2022,109(12):1186-1190.
- [21] BOLM L, PISUCHPEN N, QADAN M, et al. Prediction of R status in resections for pancreatic cancer using simplified radiological criteria[J]. *Ann Surg*,2022,276(2):215-221.
- [22] PARTELLI S, MUFFATTI F, ANDREASI V, et al. A single-center prospective observational study investigating the accuracy of preoperative diagnostic procedures in the assessment of lymph node metastases in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Ann Surg*, 2022,276(5):921-928.
- [23] PARTELLI S, ANDREASI V, RANCOITA P M V, et al. Outcomes after distal pancreatectomy for neuroendocrine neoplasms: a retrospective comparison between minimally invasive and open approach using propensity score weighting[J]. *Surg Endosc*,2021,35(1):165-173.
- [24] DONG D H, ZHANG X F, LOPEZ-AGUIAR A G, et al. Tumor burden score predicts tumor recurrence of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors after curative resection[J]. *HPB (Oxford)*,2020,22(8):1149-1157.
- [25] ZHOU B, XIANG J, JIN M, et al. High vimentin expression with E-cadherin expression loss predicts a poor prognosis after resection of grade 1 and 2 pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *BMC Cancer*,2021,21(1):334.
- [26] HEIDSMA C M, VAN ROESSEL S, VAN DIEREN S, et al. International validation of a nomogram to predict recurrence after resection of grade 1 and 2 nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*,2022,112(6):571-579.
- [27] FUSAI G K, TAMBURRINO D, PARTELLI S, et al. Portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for

- pancreatic neuroendocrine tumors. An international multicenter comparative study[J]. *Surgery*,2021,169(5):1093-1101.
- [28] PARTELLI S, BERTANI E, BARTOLOMEI M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as neoadjuvant therapy for resectable or potentially resectable pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Surgery*,2018,163(4):761-767.
- [29] PARGHANE R V, BHANDARE M, CHAUDHARI V, et al. Surgical feasibility, determinants, and overall efficacy of neoadjuvant <sup>177</sup>Lu-DOTATATE PRRT for locally advanced unresectable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*,2021,62(11):1558-1563.
- [30] BAUDIN EWT, BERON A, SMITH D, et al. 8870 first multicentric randomized phase II trial investigating the antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lutetium-Octreotate (OCLU) in unresectable progressive neuroendocrine pancreatic tumor: results of the OCLURANDOM trial[J]. *Ann Oncol*,2022,33: S410-S416.
- [31] CLEMENT D, NAVALKISSOOR S, SRIRAJASKANTHAN R, et al. Efficacy and safety of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours: data from the NETTER - R international, retrospective study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2022,49(10):3529-3537.
- [32] STARR J S, SONBOL M B, HOBDAI T J, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: recent insights[J]. *Onco Targets Ther*,2020,13:3545-3555.
- [33] ZHANG J, KULKARNI H R, 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.
- [34] CARLSEN E A, 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.
- [35] THANG S P, LUNG M S, 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.
- [36] ZEMCZAK A, GUT P, PAWLAK D, et al. The safety and efficacy of the repeated PRRT with [<sup>90</sup>Y]Y/ [<sup>177</sup>Lu]Lu - DOTATATE in patients with NET[J]. *Int J Endocrinol*, 2021,2021:6615511.
- [37] HARRIS P E, ZHERNOSEKOV K. The evolution of PRRT for the treatment of neuroendocrine tumors; What comes next? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 941832.
- [38] STROSBERG J, LEEUWENKAMP O, SIDDIQUI M K. Peptide receptor radiotherapy re - treatment in patients with progressive neuroendocrine tumors: a systematic review and meta - analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 93: 102141.
- [39] MEROLA E, ALONSO GORDOA T, ZHANG P, et al. Somatostatin analogs for pancreatic neuroendocrine tumors: any benefit when Ki-67 is ≥10%? [J] *Oncologist*,2021,26 (4):294-301.
- [40] 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.
- [41] KUNZ P L, GRAHAM N T, CATALANO P J, et al. Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211)[J]. *J Clin Oncol*,2023,41(7):1359-1369.
- [42] CHAN D L, BERGSLAND E K, CHAN J A, et al. Temozolomide in grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a multicenter retrospective review[J]. *Oncologist*,2021,26(11):950-955.
- [43] LAHNER H, MATHEW A, KLOCKER A L, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy of pancreatic neuroendocrine tumours in the era of targeted therapy[J]. *Endocrine*,2022,75(1):293-302.
- [44] DE MESTIER L, WALTER T, EVRARD C, et al. Temozolomide alone or combined with capecitabine for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumor [J]. *Neuroendocrinology*,2020,110(1-2):83-91.
- [45] STROSBERG J, KUNZ P L, HENDIFAR A, et al. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with <sup>177</sup>Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER - 1 study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2020,47(10):2372-2382.
- [46] MEROLA E, PRASAD V, PASCHER A, et al. Peritoneal carcinomatosis in gastro - entero - pancreatic neuroendocrine neoplasms: clinical impact and effectiveness of the available therapeutic options[J]. *Neuroendocrinology*, 2020,110(6):517-524.
- [47] SALAZAR RTS, KROGH M, TEULE A, et al. Randomized open label phase III study comparing the efficacy and safety of everolimus followed by chemotherapy (CT) with streptozotocin (STZ)-5FU upon progression or the reverse sequence, in advanced progressive panNETs: the SEQ-TOR study (GETNE 1206)[J]. *Ann Oncol*,2022,33 (suppl 7):S808-S869.

- [48] VAN DEN BROEK M F M, VAN NESSELROOIJ B P M, PIETERMAN C R C, et al. Clues for genetic anticipation in multiple endocrine neoplasia type 1[J]. J Clin Endocrinol Metab,2020,105(7):dgaa257.
- [49] CUTHBERTSON D J, BARRIUSO J, LAMARCA A, et al. The impact of 68Gallium DOTA PET/CT in managing patients with sporadic and familial pancreatic neuroendocrine tumours[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2021, 12:654975.
- [50] PIETERMAN C R C, VALK G D. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2022,97(4):409-423.
- [51] SADOWSKI S M, PIETERMAN C R C, PERRIER N D, et al. Prognostic factors for the outcome of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1: a systematic review of literature[J]. Endocr Relat Cancer,2020,27(6): R145-R161.
- [52] PULVIRENTI A, JAVED A A, 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.

(收稿日期:2024-01-12)

(本文编辑:许华芳)

· 简讯 ·

《诊断学理论与实践》征稿、征订启事

经国家有关部门批准,由上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的《诊断学理论与实践》杂志已于2002年向国内外公开发行人,2004年起被评定为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),并被国家科技部中国科技论文与引文数据库(CSTPC)收入。

本刊的办刊宗旨是:提高读者的诊断理论水平、诊断技能和拓宽诊断循证思路,提高综合分析能力,为疾病的诊断、鉴别诊断、病情观察和预后判断提供依据。

本刊所刊内容包括病史采集、体检方法和有关疾病在放射、超声、核医学、检验、内镜和病理检查中的表现特征和诊断要点等。所设栏目包括述评、专家论坛、论著、研究报告、病例分析、经验介绍、技术方法、综述和讲座等。在反映临床诊断的基础理论、基本方法和基本技能的同时,充分反映

现代诊断学的新理论、新知识、新方法和新技术。

本刊为双月刊,大16开,88页,采用全铜版纸,每期定价18元,全年108元。国内统一连续出版物号:CN 31-1876/R,国际标准连续出版物号:ISSN 1671-2870,邮发代号:4-687。

欢迎各位读者向当地邮政局或直接向《诊断学理论与实践》杂志编辑部订阅!

本刊编辑部地址:上海市瑞金二路197号瑞金医院科教大厦14F,邮政编码:200025

电话:021-64370045-611425,021-64374749

传真:021-64374749

E-mail:diagnrj@163.com

(本刊编辑部)