**Advances in Clinical Medicine** 临床医学进展, 2024, 14(7), 205-212
Published Online July 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2024.1472002

Hans汉斯

# 胰腺内分泌肿瘤的诊疗进展

**毛赫君*，王万祥#**

内蒙古医科大学附属医院肝胆外科，内蒙古 呼和浩特

收稿日期：2024年6月9日；录用日期：2024年7月2日；发布日期：2024年7月9日

## 摘 要

**胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroend ocrine tumors, pNETs)是一种主要来自神经内分泌细胞的肿瘤，具有异质性，复杂性的特点，且具有相对较好的预后及生物学行为。pNETs在所有胰腺肿瘤中占比较小，约1%~2%，近年来其发病率有所上升，影像学技术在提高检出率和分期准确性方面功能卓越，生物化学标志物也是诊断的重要补充工具，尤其在无法获得组织病理学确诊时起到关键作用。治疗方面，外科切除仍是早期pNETs的首选治疗方法，而非手术治疗领域的进展为晚期患者提供了更多选择。多学科综合治疗模式(MDT)正在推广，为患者提供个性化治疗方案。本综述介绍了pNETs在分类、临床表现、诊断和治疗方面的最新研究进展。未来，分子靶向治疗和个体化治疗策略将成为发展重点，为pNETs患者提供更精准、更有效的治疗。**

## 关键词

神经内分泌肿瘤，胰腺，分类，诊断，治疗

# Advances in Diagnosis and Treatment of Pancreatic Endocrine Tumors

**Hejun Mao*, Wanxiang Wang#**

Hepatobiliary Surgery Department, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jun. 9th, 2024; accepted: Jul. 2nd, 2024; published: Jul. 9th, 2024

## Abstract

**Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are neoplasms primarily arising from neuroendocrine cells, characterized by heterogeneity and complexity, yet exhibiting relatively favorable**

*第一作者。
#通讯作者。

文章引用: 毛赫君, 王万祥. 胰腺内分泌肿瘤的诊疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 205-212.
DOI: 10.12677/acm.2024.1472002

**prognosis and biological behavior. pNETs account for a small proportion, approximately 1%~2%, of all pancreatic tumors, with an increasing incidence in recent years. Imaging techniques play a prominent role in enhancing detection rates and staging accuracy, while biochemical markers serve as important adjunctive tools in diagnosis, particularly when histopathological confirmation is unavailable. Surgical resection remains the preferred treatment for early-stage pNETs, while advancements in non-surgical treatments offer more options for advanced-stage patients. Multidisciplinary comprehensive treatment (MDT) is being promoted to provide personalized treatment plans for patients. This review outlines the latest research progress on the classification, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of pNETs. In the future, molecular targeted therapy and personalized treatment strategies will be pivotal, offering more precise and effective treatments for pNETs patients.**

## Keywords

**Neuroendocrine Tumors, Pancreatic, Classification, Diagnosis, Treatment**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

## 1. 引言

pNETs 是一种罕见但异质的疾病，其预后受到多种因素的影响，包括原发肿瘤部位、分期和分级[1]-[3]。从非常缓慢的生长到快速进展为侵袭性肿瘤，pNETs 的生长模式的特殊性给医生带来了巨大的临床挑战。pNETs 的诊断依赖于临床表现、病理学、CT 或 MRI 横断面影像学以及功能性核医学操作，包括 68 镓 PET 和 18FDG PET [4]-[6]。近期研究表明，免疫系统的参与和肿瘤微环境的作用在肿瘤进化中可能发挥重要作用[7]，这可能成为新的诊断手段。手术在胆管癌治疗中占有重要地位，特别是在早期阶段，其根治术的 1 年生存率高达 90%，3 年生存率为 40%。然而，由于胆管癌的隐匿性，许多患者在诊断时已进入中晚期。据统计，大部分胆管癌患者都是晚期，其中不少患者已发展成晚期转移性疾病，这类患者的生存期一般不到 3 个月，且仅行胆汁引流的晚期患者生存期通常不超过 1 年。由于疾病的进展和转移，这些患者往往不再适合手术治疗。对于这类患者，需要或要求行药物治疗，目前有多种非手术治疗手段可供选择，包括生长抑素类似物(奥曲肽和兰瑞肽)、PRRT、靶向治疗(依维莫司和舒尼替尼)和全身化疗[4]。由于 pNETs 的管理具有复杂性，专家建议采用多学科方法对这些患者进行有效护理。欧洲和北美神经内分泌肿瘤学会强烈鼓励多学科治疗[8] [9]。有证据表明，在 MDT 中心接受治疗的患者与接受标准治疗的患者相比，生存率更高[10] [11]。

## 2. 胰腺内分泌肿瘤的分类及临床表现

pNETs 在临床上主要分为功能性 pNETs (F-pNETs)和非功能性 pNETs (NF-pNETs)，根据其是否分泌激素以及分泌的激素类型进行分类。F-pNETs 产生过量激素，导致特定临床症状，如胰岛素瘤引起的低血糖症状，胃泌素瘤引起的 Zollinger-Ellison 综合征等[12]。而 NF-pNETs 则通常不产生过量激素或激素水平不足以引起明显症状，常表现为无特异性腹痛、体重下降、肿瘤压迫周围组织或发生转移，或是在影像学检查中无意中发现。因此，当发现 NF-pNETs 时，通常已经存在远处转移。从组织学角度看，根据增殖指数(Ki-67 指数)和肿瘤细胞的分化程度，WHO 将 pNETs 分为 G1、G2、G3 三个级别。G1 和 G2 肿瘤分化良好，预后相对较好，而 G3 肿瘤分化差，预后较差。然而，一些 G3 肿瘤虽然 Ki-67 指数高，

但组织学分化可能相对良好，提示 pNETs 的生物行为存在较大的异质性，需要综合多种临床和病理参数进行评估。对于所有 pNETs 患者，临床上需要密切关注肿瘤的大小、位置以及是否存在转移等信息，以指导治疗决策和预后评估。

## 3. 胰腺内分泌肿瘤的诊断

### 3.1. pNETs 的诊断方法

pNETs 的诊断是一个多方面的过程，涉及临床评估、生化指标检测、影像学评估以及组织病理学确认。这一过程旨在准确识别肿瘤的类型、功能状态(是否分泌激素)、大小、位置以及是否有局部侵犯或远处转移。临床评估是诊断的第一步，包括患者的病史、体征和症状。F-pNETs 会因超额激素分泌导致特定的临床表现，如胰岛素瘤引起的低血糖症状。而 NF-pNETs 的症状可能较为模糊，通常与肿瘤生长导致的局部压迫或转移有关[13]。生化指标检测诊断 F-pNETs 至关重要。临床中往往根据肿瘤的类型来选择生化标志物，常用的标志物包括胰岛素、胰高血糖素、胃泌素和血管活性肠肽等。血清中的嗜铬粒蛋白 A(CgA)是诊断所有类型 pNETs 的常用生物标志物，然而其特异性和灵敏度受多种因素影响，如肿瘤种类、原发灶部位、肿瘤分化程度、肿瘤负荷、肿瘤分泌功能、患者临床状态、实验室检测方法等因素。近年来，基于外周血 mRNA 的 NETest 显示出高准确性，可能成为未来的主要诊断工具[13]-[16]。影像学对于 pNETs 的诊断和评估分期至关重要，主要包括超声(US)、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和内镜超声(EUS)。CT 和 MRI 是诊断 pNETs 的首选方法，尤其在评估肿瘤大小、位置和是否有远处转移方面。EUS 特别适用于检测直径小于 2 cm 的 pNETs，并且 EUS 引导下的细针穿刺活检(EUS-FNA)可以提供确诊所需的细胞学或组织学样本[13] [14] [17]。病理学检查是 pNETs 诊断的金标准。通过 HE 染色、Ki-67 指数和免疫组化等方法对手术或活检样本进行评估，可以明确肿瘤的确切类型、分化程度和增殖活性。特别是 Ki-67 指数，对于肿瘤分级和预后评估尤为重要[13] [17]。

除上述常规诊断方法外，还有一些较为特殊的技术，如选择性血管造影和经动脉钙剂刺激测试等，虽然目前这些技术已经较少使用，但在某些不能通过常规方法确诊的病例中仍然具有一定的价值[13]。

### 3.2. 影像学诊断的最新进展

影像学在 pNETs 的诊断中扮演着关键角色，近年来技术进步显著提高了其准确性和效率。最新进展集中在 MRI、CT 和 EUS 上，这些技术不仅提高了对 pNETs 的检出率，还在分期和治疗计划制定方面发挥着重要作用。

CT 扫描仍是诊断 pNETs 的首选方法之一，特别是多期增强 CT 扫描，它通过不同时间点注射对比剂来观察肿瘤的血供，从而提供关于肿瘤性质的重要信息。新的 CT 技术，如灌注 CT，能够提供更详细的血流动力学信息，对于确定肿瘤的良恶性及其生物行为特征尤为重要[13] [14]。此外，CT 图像的影像组学分析，利用算法对肿瘤的影像学特征进行定量分析，已开始用于预测 pNETs 的病理分级和预后，这是一个潜在的研究热点[17]。

MRI 以其优异的软组织对比度而著称，在检测小肿瘤及评估肿瘤与周围结构的关系方面具有独特优势。特别是对于直径小于 2 cm 的 pNETs，MRI 展现出较高的敏感性。最近，肝脏特异性对比剂的使用进一步提高了 MRI 对肝转移的检出率[18]。随着功能成像技术的发展，如弥散加权成像(DWI)和磁共振波谱(MRS)，MRI 不仅能够检测肿瘤，还能提供有关肿瘤细胞密度和代谢活动的信息[19] [20]。

EUS 是一种高分辨率的影像学技术，特别适用于检测直径小于 2 cm 的胰腺肿瘤。EUS 能够提供胰腺和周边结构的详细图像，且 EUS 引导下的细针穿刺(FNA)为获得肿瘤组织学诊断提供了一种微创方法。

此技术对于 pNETs 的检测具有极高的敏感性和特异性，尤其是在评估肿瘤大小、界限、内部结构以及是否有局部侵犯或远处转移方面[15] [21]。

随着技术的不断进步，影像学在 pNETs 管理中的作用越来越重要。未来的研究将集中于进一步提高影像学技术的分辨率和精确度，特别是在早期肿瘤检测、精确分期和治疗效果评估方面。此外，随着人工智能和机器学习技术的发展，影像组学有望成为提高 pNETs 诊断和预后评估精确性的强大工具。

### 3.3. 生物化学标志物在诊断中的作用

生物化学标志物在 pNETs 的诊断与监测中扮演着不可或缺的角色，提供了一种非侵入性的手段来评估肿瘤的存在、进展和疗效。尽管组织病理学检查在 pNETs 诊断中至关重要，不是所有的 pNETs 都能通过组织样本获得确诊。因此，生物化学标志物成为了诊断这类肿瘤的重要补充工具[13] [22] [23]。

嗜铬粒蛋白 A (Chromogranin A, CgA)是最广泛使用的 pNETs 标志物之一。CgA 在多数 pNETs 患者血清中升高，其水平与肿瘤负荷、进展和转移密切相关。然而，CgA 的灵敏度和特异性受多种因素影响，包括其他非肿瘤性疾病如慢性肾病、胃肠道炎症等[22]。此外，神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)和糖类抗原 19-9 (CA19-9)等也被用作非特异性的生物标志物，尽管它们的灵敏度或特异度较低[22]。

近年来，一种基于外周血 mRNA 的检测 NETest，展示出更高的准确性，可以用于 pNETs 的诊断和实时监测。NETest 通过分析 51 个与 NET 相关的循环转录产物，提供了一种对 pNETs 进行准确诊断和监测的方法。在 pNETs 诊断方面，NETest 的准确率高达 95%~96%，明显优于传统的 CgA 和尿 5-羟基吲哚乙酸检测[22]。

尽管存在这些先进的诊断工具，但在临床实践中，对生物化学标志物检测结果的解读需要谨慎，尤其是 CgA，其结果可能受到其他因素的影响，如使用质子泵抑制剂等。因此，建议在临床应用中采用循环分子多重分析策略，即通过综合多种生物标志物来提高诊断的准确性[22] [23]。随着新生物标志物和检测技术的发展，未来有望提供更准确、更个性化的诊断方法。

## 4. 胰腺内分泌肿瘤的治疗

### 4.1. pNETs 的外科治疗

外科治疗是 pNETs 患者治疗中最重要的环节之一，尤其是对于局限性的或早期的肿瘤，手术切除提供了唯一根治的可能性。随着外科技术和手术器械的进步，包括微创手术在内的外科治疗方法得到了显著发展，旨在提高手术安全性、减少术后并发症和改善患者的生活质量[24]-[26]。肿瘤切除的标准主要依据肿瘤的类型、大小、位置、分期及患者的整体状况等因素。对于大多数 pNETs，特别是直径大于 2 cm 的肿瘤，推荐行根治性切除。对于直径小于 2 cm 的非功能性 pNETs，手术的必要性存在争议，具体决策需综合考虑肿瘤的生物学行为、增长速度和患者的偏好[13] [17]。微创手术，包括腹腔镜手术和机器人辅助手术，这些方法相比于传统开腹手术，可以减少术中出血、缩短术后恢复时间并降低并发症风险。特别是对于位于胰腺体尾部的肿瘤，微创手术已成为首选[12] [25]。微创手术的适应症不断扩大，但选择适合微创手术的患者需要经过严格的评估，包括肿瘤的大小、位置以及和周围组织的关系。同时，外科医生需要具备相应的技能和经验，以确保手术的安全性和有效性。虽然微创手术为 pNETs 治疗带来许多优势，但其在某些情况下的应用仍存在争议。例如，对于具有潜在侵袭性或已经发生远处转移的高级别肿瘤，是否采用微创方法仍需谨慎考虑。此外，微创手术需要在有经验的中心进行，以便充分利用多学科团队的优势，包括术前评估、手术执行和术后管理[24] [25]。

### 4.2. pNETs 的非手术治疗

近年来，pNETs 在药物治疗领域取得了显著进展，尤其是在靶向治疗、化疗和生物治疗方面。这些进展不仅丰富了治疗手段，还为患者提供了更多个性化治疗选项。

靶向治疗的进展主要集中在识别和利用 pNETs 细胞生物学特性，尤其是细胞生长因子及其受体的表达。目前，若干靶向药物已被证实对 pNETs 具有显著疗效。例如，针对 mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)通路的依维莫司，以及针对血管内皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子受体(EGFR)的舒尼替尼，均在 pNETs 治疗中显示出良好的临床效果[13] [26]。此外，贝伐单抗(针对 VEGF 的单克隆抗体)在结直肠癌中已广泛应用，其在 pNETs 的临床试验也显示出部分疗效，为未来的应用提供了希望[12] [26]。

在不能手术或已发展至进展期、出现转移的 pNETs 的治疗中，化疗仍占有一席之地。标准化疗方案包括链尿菌素加多柔比星，以及新近的替莫唑胺单用或与其他药物联合应用，均显示出一定的抗肿瘤活性和客观缓解率(Objective Response Rate, ORR) [12]。替莫唑胺与卡培他滨联合的治疗方案在一项回顾性研究中显示出高达 70%的 ORR，表明这一组合具有良好的应用前景。

生物治疗主要包括利用生长抑素类似物、放射性核素治疗和免疫治疗等非手术治疗手段。生长抑素类似物，如奥曲肽，通过与肿瘤细胞表面的生长抑素受体结合，抑制肿瘤的内分泌功能和增殖[26]。放射性核素治疗，特别是针对生长抑素受体阳性 pNETs 的肽类受体放射性核素治疗(PRRT)，已成为一种有效的治疗选择。最新的免疫治疗研究正在探索免疫系统对抗 pNETs 的新方法，如使用溶瘤病毒和免疫检查点抑制剂[12] [13] [26]-[29]。

pNETs 的药物治疗领域正快速发展，新的靶向药物、化疗方案和生物治疗方法的出现，为患者提供了更多治疗选择，有望进一步提高生存率和生活质量。

### 4.3. pNETs 的多学科综合治疗

在 pNETs 的管理中，多学科综合治疗(MDT)模式已成为一种重要的治疗策略。这种模式汇集了不同专业领域的专家，如内科医生、外科医生、放射科医生、病理学家和肿瘤科医生，共同参与患者治疗计划的制定和执行，旨在通过综合各方面的专业知识，为患者提供最优化的个体化治疗方案[15]。MDT 的重要性在于它能够提供一个更全面的评估，确保患者得到精确的诊断和最合适的治疗。通过 MDT 讨论，可以集中各方面的专业知识和经验，促使医疗团队从不同角度审视患者情况，从而做出更为全面和客观的治疗决策。此外，MDT 模式还有助于促进新治疗方法和技术的应用，如靶向治疗、介入治疗和放射性肽治疗等，为患者提供更多的治疗选择和可能的治疗机会[15] [22] [23] [24]。MDT 在治疗计划的制定中考虑了患者的病理分型、疾病阶段、生理状态以及生活质量等多个因素，确保治疗方案既能够有效控制疾病，又能最大限度地保护患者的生活质量。例如，对于手术适应症的判断、化疗和放疗方案的选择、以及后续随访和治疗反应的评估等，都需要多学科团队的共同参与和决策。多学科综合治疗模式通过集合不同专业领域的知识和经验，为 pNETs 患者提供了一个全面、个体化的治疗方案。这种治疗模式的实施，有助于提高治疗效果，优化资源配置，提升患者满意度，是现代肿瘤治疗中不可或缺的一部分。

## 5. pNETs 未来诊疗的发展方向及展望

随着研究的深入和技术的进步，新兴治疗方法和临床试验的成果将为 pNETs 的治疗带来更多的选择和可能。分子靶向治疗依据肿瘤特定的分子标志物，具有针对性强，对正常细胞的损伤小的特点。例如，依维莫司和舒尼替尼等药物通过抑制特定的信号传导通路来阻断肿瘤细胞的生长和分裂。放射性肽受体治疗(PRRT)是一种利用放射性标记的生长抑素类似物靶向攻击表达生长抑素受体的肿瘤细胞的治疗方法。

目前，PRRT 主要使用钇-90 (90Y)和镥-177 (177Lu)作为放射性同位素。PRRT 在治疗 pNETs 中显示出一定的反应率，是一种有效的治疗选择[27]。CAR-T 细胞疗法是一种通过改造患者的 T 细胞使其能够识别并杀死肿瘤细胞的方法。尽管 CAR-T 细胞疗法在个体肿瘤中的应用仍处于早期阶段，但其在 pNETs 治疗中的潜力正在被探索[28] [29]。除此之外，多项临床试验正在探索新的治疗组合和新药物的有效性，例如，将传统的化疗、靶向治疗和新兴的免疫治疗方法相结合。这些试验旨在找到更有效的治疗方案，提高 pNETs 患者的生存率和生活质量。未来，基于患者肿瘤的分子特征进行个性化治疗将成为 pNETs 治疗的主流方向。

pNETs 的治疗正在经历一个从传统方法向个体化、精准医疗的转变。这种转变的基础是对肿瘤分子机制的深入理解，基因突变和表达的异质性是 pNETs 发展的关键因素，不同患者之间甚至同一患者内不同肿瘤细胞之间都可能存在显著差异。这种异质性要求治疗策略能够针对特定的分子特征进行调整，以实现个体化治疗。例如，mTOR 通路在许多 pNETs 中被激活，导致肿瘤生长和进展。针对 mTOR 通路的靶向药物，如依维莫司，已被证实在治疗某些 pNETs 中有效[24]。此外，对于特定基因改变的患者，如具有 MEN1、TSC1/2 基因突变的患者，可能会从特定的治疗方法中获益，这些方法包括使用特定的靶向药物或免疫疗法[15]。个体化治疗策略的另一个关键方面是利用分子诊断工具，如液体活检和多组学分析，来指导治疗选择。这些技术能够提供有关肿瘤遗传和表达特征的详细信息，帮助医生确定最适合每个患者的治疗方案。例如，通过分析循环肿瘤 DNA (ctDNA)或 mRNA 表达模式，可以预测患者对特定治疗的适应性，从而优化治疗计划[15] [24] [27]。尽管基于分子机制的治疗新方法和个体化治疗策略显示出巨大潜力，但其实施面临诸多的挑战，包括需要精确的分子分型、治疗效果的预测模型，以及针对个体化治疗反应的长期随访研究。

## 6. 结论

pNETs 的治疗领域正经历快速发展，新的诊断技术和治疗方法不断涌现。MDT 的综合治疗模式已成为确保治疗效果和患者预后的关键。未来的研究应更加关注基于分子机制的治疗新方法，改进分子分型技术、开发新的靶向药物和免疫疗法，以及如何有效实施个体化治疗策略，在临床试验中验证个体化治疗策略的有效性和安全性，以进一步提高 pNETs 患者的生存率和生活质量。随着对 pNETs 分子机制的深入了解，基于这些知识的治疗新方法正在开发中，个体化治疗策略的重要性日益凸显。通过将这些新方法和策略应用于临床实践，有望显著改善 pNETs 患者的治疗结果和预后情况。

## 参考文献


[1] Caplin, M.E., Baudin, E., Ferolla, P., Filosso, P., Garcia-Yuste, M., Lim, E., *et al*. (2015) Pulmonary Neuroendocrine (Carcinoid) Tumors: European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus and Recommendations for Best Practice for Typical and Atypical Pulmonary Carcinoids. *Annals of Oncology*, **26**, 1604-1620. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv041

[2] Panzuto, F., Merola, E., Pavel, M.E., Rinke, A., Kump, P., Partelli, S., *et al*. (2017) Stage IV Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Risk Score to Predict Clinical Outcome. *The Oncologist*, **22**, 409-415. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0351

[3] Rindi, G., Klersy, C., Albarello, L., Baudin, E., Bianchi, A., Buchler, M.W., *et al*. (2018) Competitive Testing of the WHO 2010 versus the WHO 2017 Grading of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Data from a Large International Cohort Study. *Neuroendocrinology*, **107**, 375-386. https://doi.org/10.1159/000494355

[4] Cives, M. and Strosberg, J.R. (2018) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA*: *A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 471-487. https://doi.org/10.3322/caac.21493

[5] Bulens, P., Thomas, M., Deroose, C.M. and Haustermans, K. (2018) PET Imaging in Adaptive Radiotherapy of Gastrointestinal Tumors. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **62**, 385-403. https://doi.org/10.23736/s1824-4785.18.03081-9

[6] Opalinska, M., Hubalewska-Dydejczyk, A. and Sowa-Staszczak, A. (2017) Radiolabeled Peptides: Current and New Perspectives. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **61**, 153-167. https://doi.org/10.23736/s1824-4785.17.02971-5

[7] Zeelen, C., Paus, C., Draper, D., Heskamp, S., Signore, A., Galli, F., *et al*. (2018) *In vivo* Imaging of Tumor-Infiltrating Immune Cells: Implications for Cancer Immunotherapy. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **62**, 56-77. https://doi.org/10.23736/s1824-4785.17.03052-7

[8] Kunz, P.L., Reidy-Lagunes, D., Anthony, L.B., *et al*. (2013) Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*, **42**, 557-577. https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31828e34a4

[9] De Herder, W.W. and Capdevila, J. (2018) Unmet Needs in the Field of Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Respiratory System: Reports by the ENETS Group. *Neuroendocrinology*, **108**, 5-6. https://doi.org/10.1159/000495036

[10] Forrest, L.M., McMillan, D.C., McArdle, C.S. and Dunlop, D.J. (2005) An Evaluation of the Impact of a Multidisciplinary Team, in a Single Centre, on Treatment and Survival in Patients with Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer. *British Journal of Cancer*, **93**, 977-978. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602825

[11] Wright, F.C., De Vito, C., Langer, B. and Hunter, A. (2007) Multidisciplinary Cancer Conferences: A Systematic Review and Development of Practice Standards. *European Journal of Cancer*, **43**, 1002-1010. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.01.025

[12] 张雅婧, 陈飞帆, 张艺译, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤的诊疗进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(7): 925-928, 931.

[13] 吴文铭, 陈洁, 白春梅, 等. 中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020) [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(4): 460-480.

[14] Sun, J. (2017) Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Intractable & Rare Diseases Research*, **6**, 21-28. https://doi.org/10.5582/irdr.2017.01007

[15] Magi, L., Mazzuca, F., Rinzivillo, M., Arrivi, G., Pilozzi, E., Prosperi, D., *et al*. (2019) Multidisciplinary Management of Neuroendocrine Neoplasia: A Real-World Experience from a Referral Center. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 910. https://doi.org/10.3390/jcm8060910

[16] Li, W., Miao, F., Xu, X., Zhang, J., Wu, Z., Chen, K., *et al*. (2021) Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: CT Spectral Imaging in Grading. *Academic Radiology*, **28**, 208-216. https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.01.033

[17] Tawfik, K., Wisam, S., Pietro, F., *et al*. (2023) Safety and Efficacy of Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Endoscopy*, **36**, 395-405. https://doi.org/10.1111/den.14681

[18] 吴峻立, 苗毅. 胰腺神经内分泌肿瘤肝转移术前评估和外科治疗策略[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2023, 12(1): 6-10.

[19] Paik, W. and Lee, K. (2022) Management of Small Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Current Opinion and Controversies. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 251. https://doi.org/10.3390/jcm12010251

[20] Magi, L., Marasco, M., Rinzivillo, M., Faggiano, A. and Panzuto, F. (2023) Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 725-741. https://doi.org/10.1007/s11864-023-01085-0

[21] Yongzheng, L., Zhiyao, F., Feifei, Z., *et al*. (2022) Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 981575. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.981575

[22] 高鹤丽, 徐近, 陈洁, 等. 胰腺神经内分泌瘤的精准诊疗进展[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(11): 993-1001.

[23] 张梓桐, 詹峰. 胰腺神经内分泌肿瘤的非手术诊疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(9): 1387-1395.

[24] 王先泽, 吴文铭. 胰腺神经内分泌肿瘤外科治疗理念的四种转变[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(9): 765-771.

[25] 孟煜凡, 杨健, 樊知遥, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤微创手术治疗的争议与实践[J]. 腹腔镜外科杂志, 2021, 26(12): 885-889.

[26] Bozena, S., Agapi, K., Julie, E., *et al*. (2022) Liquid Biopsy and Preclinical Tools for Advancing Diagnosis and Treatment of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **180**, Article 103865. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103865

[27] Ohmoto, A., Rokutan, H. and Yachida, S. (2017) Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Basic Biology, Current Treatment Strategies and Prospects for the Future. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 143. https://doi.org/10.3390/ijms18010143

[28] Simtniece, Z., Vanags, A., Strumfa, I., Sperga, M., Vasko, E., Prieditis, P., *et al*. (2015) Original Paper Morphological and Immunohistochemical Profile of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Polish Journal of Pathology*, **2**, 176-194.

https://doi.org/10.5114/pjp.2015.53015

[29] 杨佳妮, 张海蓉. 胰腺神经内分泌肿瘤微环境的形成机制及免疫/靶向治疗研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 2005-2011.