

胰腺神经内分泌肿瘤治疗进展

邓盼^{1,2}, 张黎^{1*}

¹昆明理工大学附属医院(云南省第一人民医院)肝胆外科, 云南 昆明

²文山市人民医院肝胆科, 云南 文山

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

在我国, 胰腺是神经内分泌肿瘤最为常见的发生部位。胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, 简称pNETs)是一类起源于胰腺多能神经内分泌干细胞的肿瘤, 在所有胰腺肿瘤中所占的比例大约为1%~2%。随着公众健康意识的日益增长以及检测技术的不断进步, pNETs的发病率和检出率都在逐年升高, 但针对pNETs的治疗目前仍以手术治疗为主要手段, 并且根治性手术切除被公认为唯一可能彻底治愈pNETs的方法; 但令人痛惜的是, 很多患者在确诊时已进展至中晚期, 已错过了行根治性手术的机会; 幸运的是, 目前结合其他化疗、放疗、免疫等非手术治疗, 疗效也大幅提升。但提高对该病的认识, 进行科学的“排兵布阵”, 实行精准的个体化治疗, 才更有利于提高该疾病的生存期。为了更精准地制定个体化治疗方案, 本文就近年来胰腺神经内分泌肿瘤的治疗进展做一概述。

关键词

胰腺, 神经内分泌肿瘤, 治疗

Progress in Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Pan Deng^{1,2}, Li Zhang^{1*}

¹Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology (The First People's Hospital of Yunnan Province), Kunming Yunnan

²Department of Hepatobiliary Surgery, Wenshan people's Hospital, Wenshan Yunnan

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

In China, the pancreas is the most common site of neuroendocrine tumors. Pancreatic neuroendocrine

*通讯作者。

文章引用: 邓盼, 张黎. 胰腺神经内分泌肿瘤治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 2136-2143.

DOI: 10.12677/acm.2025.152577

tumors (PNETs) are a class of tumors originating from pancreatic pluripotent neuroendocrine stem cells, accounting for about 1% to 2% of all pancreatic tumors. With the growing awareness of public health and the continuous progress of detection technology, the incidence and detection rates of PNETs are increasing year by year. However, surgical treatment is still the main treatment for PNETs, and radical surgical resection is recognized as the only method that can completely cure PNETs; However, it is regrettable that many patients have progressed to the middle and late stage at the time of diagnosis, and have missed the opportunity of radical surgery. Fortunately, the curative effect has also been greatly improved in combination with other non-surgical treatments such as chemotherapy, radiotherapy and immunization. However, to improve the understanding of the disease, carry out scientific "troop arrangement", and implement accurate and individualized treatment are more conducive to improving the survival time of the disease. In order to more accurately formulate individualized treatment, this article reviews the treatment progress of pancreatic neuroendocrine tumors in recent years.

Keywords

Pancreas, Neuroendocrine Tumor, Treatment

Copyright © 2025 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. 胰腺神经内分泌肿瘤的分类

pNETs 根据是否分泌激素和是否有相关的临床症状, 被分为功能性和无功能性两类。功能性的 pNETs 可以分泌不同功能的激素, 患者一般都会有激素相关的特异性临床表现; 而无功能性的 pNETs 大部分都没有特异性的临床表现, 大都是肿瘤增大压迫周围的器官从而出现腹痛、腹胀、黄疸、消化道梗阻等症状时才被发现, 其中也有小部分患者是体检的时候发现的[1] [2]。胰岛细胞瘤是功能性 pNETs 中最常见的一种, 大约占了全部 pNETs 的 70%~75% [3] [4]。在 pNETs 中大部分功能性的 pNETs 都是拥有良好分化的, 对于无功能性的 pNETs 分化都较差, 其 5 年的生存率就有了明显下降, 只有 30%~50% [5]。并且目前有许多研究发现大概有 32%~73% 的患者在明确诊断的时候就已经发生了远处转移[6]~[8], 其中最常见的是肝转移, 所以 pNETs 在治疗上还需要综合考虑肿瘤的分级、原发灶部位、是否有肝外转移、功能性或无功能性肿瘤等众多因素[9], 对于不同类型的 pNETs 在治疗上依然存在较大的差异, 需要我们根据具体情况实行个体化治疗。

2. 手术治疗进展

pNETs 的治疗目前仍然是以手术治疗为主。有手术机会的 pNETs, 手术治疗依然是唯一能根治该病的治疗方法。对于已经有远处转移的 pNETs, 如果原发病灶及转移病灶都能行手术切除, 那么也应该积极地争取行根治性手术; 如果原发病灶可以手术切除但是转移病灶难以切除或者不能切除时, 应该充分评估患者的综合情况, 再决定是否行减瘤手术; 如果原发病灶不能行手术切除, 选择新辅助治疗或者转化治疗后也可以争取手术机会。据报道, 对于暂不能行手术治疗的胃肠胰神经内分泌肿瘤的患者, 在接受新辅助治疗后大约有 26.3% 的人能够获得手术切除机会, 2 年总生存率可达 92.1% [10]。

根据我国 2020 年指南推荐, 对于 pNETs 手术方式目前仍推荐参考胰腺癌手术治疗的相关标准, 通过 CT 检查对可切除性进行评估, 必要时可结合 MRI 检查。能否安全且真正地实现 R0 切除决定了 pNETs

的可切除性, 其中肿瘤与周围血管的关系起到了决定性作用, 但同时术者的手术技术以及所在医疗中心的客观条件也起到一定的影响。需要外科医生在相关影像学资料的基础上, 结合肿瘤的生物特点及自身的手术经验等因素, 综合评估肿瘤的可切除性。

有专家建议, 对于有症状、局部分化良好、肿瘤距主胰管距离 $> 3\text{ mm}$ 的患者, 根据肿瘤的具体位置, 可以采取不同的手术方式, 旨在最大限度地保护胰腺的实质及其生理功能, 如剜除术和胰体尾切除术, 这样能够尽量保留胰腺的分泌功能, 使术后胰腺分泌功能不全的发生率降低[11]。目前大部分文献认为超过 50% 的肿瘤在确诊时就已经发生了淋巴结转移, 需要选择胰十二指肠切除术或带淋巴结清扫的远端胰腺切除术或全胰腺切除术来保证手术的效果。比如位于胰腺体部或尾部的肿瘤, 可以根据脾血管与脾门的关系, 行保脾远端胰腺切除术[12]。但不同手术方式之间的获益情况目前还有待进一步的研究。根据 Finkelstein 等[13]的分析所示, 与标准切除术相比, 肿瘤剜除术的手术时间更短、失血量更少, 但术后胰瘘的发生率却更高, 对于低风险的患者来说却也可能是个更好的选择, 因为其失血量明显减少。所以还需要主刀医生根据病人的具体情况来选择合适的术式。

对于是否行淋巴结清扫目前也存在一定的争议, 有研究[14]认为, 有淋巴结转移是预后不良的表现, 建议所有的患者在行标准术式时都应同时行淋巴结清扫。但也有研究表明病灶 $< 2\text{ cm}$ 的患者在术中难以进行根治性的淋巴结清扫, 术者应根据患者的具体情况决定是否行淋巴结清扫。Alexandra 等人[15]的回顾性分析发现只有 9% 的患者发生了淋巴结转移, 可以根据术前创建的淋巴结风险评分来选择是否行淋巴结清扫。许文彦团队[16]通过对淋巴结转移在无功能性 pNETs 中的治疗意义研究发现, 肿瘤直径 $> 3\text{ cm}$ 以及病理低分化, 两项都是无功能性 pNETs 患者淋巴结转移的独立危险因素, 这类患者的预后更差, 治疗方案的选定更需慎重, 更建议行包含区域淋巴结清扫的根治性切除术, 减少肿瘤残留与复发的风险。综上所述, 行 R0 切除并进行淋巴结清扫对预后来说是有利的。在淋巴结清扫范围方面, Lopez-Aguilar 等[17]认为至少应清扫 7 枚淋巴结才能有效提高无复发生存期。Ding 等[18]则认为对于无功能性 pNETs 淋巴结清扫范围至少应包括 20 枚时才能达到根治效果。但目前这一问题仍缺乏可靠证据, 结合当前的研究来说, 不论何种术式都应尽可能地进行彻底的淋巴结清扫来降低复发转移的可能。有研究通过对 SEER 数据库中 2079 例 pNETs 患者的回顾性分析得出: 手术中行淋巴结清扫组与未行清扫组的患者术后 3 年累积生存率分别为 94.0% 和 87%, 且两组的预后差异具有统计学意义[19]。

3. 局部治疗进展

对于无功能性 pNETs 的局部治疗目前也可以采取超声引导下消融的办法, 但更多时候用于直径 $\leq 2\text{ cm}$ 的肿瘤。目前对于直径 $\leq 2\text{ cm}$ 以及偶然发现的微小无功能性 pNETs 的患者, 各指南对其是否应行手术治疗或只做密切随访仍然有不同的意见[19]-[21]。手术治疗面临创伤大、术后并发症发生率高、住院时间长等问题, 并且目前微小无功能性 pNETs 的恶变风险仍未明确。如果选择密切随访, 虽然积极地随访监测能够尽早地发现病情进展, 但是频繁的检查以及费用还有机体带瘤状态同样也会给患者带来严重的心理和经济负担。为了尽力避免这一问题, 有研究者提出了可以采用微创技术治疗。比如 Choi 等人[22]应用超声引导下注射乙醇-碘油对 38 例微小 pNETs 的患者进行了治疗, 其中有 60% 的患者肿瘤达到完全消融, 并且不良反应发生率仅为 3.2%, 随后进行了平均为 42 个月的随访, 未发现恶性肿瘤或淋巴结转移; Park 等人[23]也在 2014 年报道了超声引导下无水酒精治疗微小 pNETs 11 例, 其中包括无功能性 pNETs 9 例和胰岛素瘤 2 例, 在 9 例无功能性 pNETs 中有 5 例达到了完全消融, 有 3 例出现了轻度胰腺炎。一项前瞻性、多中心的研究报道: 使用 18G RFA 冷却针采取超声引导下射频消融术对 14 例微小无功能性 pNETs ($< 2\text{ cm}$) 进行治疗, 并且对 14 位患者进行了 1 年的随访, 有 86% 的病灶达到完全缓解, 有 1 例术后出现了急性胰腺炎和主胰管狭窄[24]。综上所述, 目前超声引导下消融治疗是一种安全且可行的

新方法, 在 pNETs 的临床治疗中有一定的应用前景, 但仍需大量的临床研究来验证。

多肽受体放射性核素治疗(PRRT)作为近来新涌现的一种局部治疗手段, 是将放射性核素标记在肿瘤靶向多肽上, 以多肽充当载体, 借助多肽与瘤细胞膜受体的结合而进入细胞内部, 在肿瘤细胞当中发挥放射性核素射线照射的效能, 最终实现对肿瘤的杀伤。其中, ^{177}Lu -DOTATATE 已经获批用于临床治疗。2020 年的一项研究对 114 例接受了不同局部治疗的 G2 期转移性 pNETs 患者进行了回顾性分析, 结果显示接受 PRRT 的患者总生存期更长[25]。同样, 有关 PRRT 在转移性 pNETs 患者中的应用报道也屡见不鲜, 且均取得了良好的治疗效果[26][27]。不过, 当前国内仅存在少量的临床研究, 仍需进一步开展大量的临床研究, 以验证其获益情况并明晰相关治疗风险。

肝脏是 pNETs 最常见的远处转移器官。多数 pNETs 在确诊时患者已经存在肝转移, 而且大部分 pNETs 患者死于广泛肝转移引起的肝功能衰竭。目前消融治疗与介入治疗仍是针对肝转移瘤局部治疗最常用的手段。消融治疗常用的治疗方式包括射频消融、微波消融和冷冻消融等。消融治疗虽然不能延长生存期, 但其能够有效控制局部转移, 且复发率低, 所以对于小范围肝转移的功能性 pNETs 成效显著。但消融的作用范围存在局限, 仅对少量、小个体的转移灶具有优势。目前推荐的标准是肿瘤大小 $\leq 3\text{ cm}$, 肝内转移灶 ≤ 4 个的患者[28]。

在针对肝转移性胰腺神经内分泌肿瘤(pNETs)的治疗中, 介入治疗相对来说展现了更广泛的应用价值, 其多样化的技术手段如经动脉栓塞(TACE)、经动脉放射栓塞(TARE)等, 为患者提供了个性化治疗的选择。在多数情况下, TACE 被作为优先考虑的方案, 但如果存在播散性肝转移的情况, TARE 因其独特的优势为更为适宜的选择。自 2018 年起, 美国国家综合癌症网络(NCCN)指南已正式将 TACE 确立为肝转移性 pNETs 的标准局部治疗手段, 其证据级别达到 2B 级[11]。TACE 治疗不仅能够稳定患者体内激素水平, 有效减轻肿瘤负荷, 还能够诱导持久的影像学缓解, 显著提升患者的整体存活率[29][30]。首都医科大学张超等人[31]的研究同样提供了有力证据。他们通过对 21 例肝转移性 pNETs 患者的深入回顾性分析, 揭示了 TACE 在控制肝脏转移灶方面的优良效果。每位患者在原发病灶切除后, 针对肝脏病灶进行了共计 65 次的 TACE 治疗。首次治疗后的 3 个月影像学复查结果显示, 肝内肿瘤的血供均明显减少甚至消失, 随访过程中, 高达 20 例患者实现了疾病的有效控制(SD 或病灶部分缓解)。充分证明了 TACE 在降低肝转移性 pNETs 肝内肿瘤负荷、延长患者生存期方面的显著疗效。Grozinsky-Glasberg 等人[32]的研究也进一步证明了栓塞治疗在 G3 级肝转移性 pNETs 患者中的重要作用。他们指出, 接受栓塞治疗的 G3 级患者中位生存期可达 22 个月; 即便是具有高度增殖性(Ki67 20%~50%)的 G3 级患者, 其中位总生存期(mOS)也达到了 14 个月。更有综述文章报道, 对于低级别肿瘤的肝转移灶, 经栓塞治疗后的平均生存期可达 54.5 个月[33]。

在介入栓塞剂的选取方面, 目前仍存在诸多的讨论与分歧。碘油作为经典的栓塞剂, 在肝转移性 pNETs 的治疗中占据主导地位, 其治疗效果显著, 1 年内症状控制率可达到 52%~86%, 疾病控制率更是达到 66.7%。然而, 随着医疗技术的进步, 载药微球与放射微球等新兴栓塞材料的涌现, 为治疗策略增添了新的维度。2017 年的一项回顾性研究[34]显示, 在针对肝转移性 pNETs 的长期疗效评估中, 尽管放射微球的在五年生存率上展现出优于载药微球的趋势, 但二者均未能超越传统碘油栓塞。在 TACE 治疗肝转移性 pNETs 的过程中, 化疗药物的选择同样至关重要, 常见的包括铂类、阿霉素类、丝裂霉素和依托泊苷等, 它们各自在抗肿瘤机制上发挥着独特作用。关于单纯栓塞和化疗栓塞之间的疗效对比, 目前学术界仍未达成共识: 部分报道指出, 这两种方法在远期生存方面并未展现出显著差异, 而另一些研究认为在病灶控制和无进展生存期方面化疗栓塞效果更优, 更有研究强调单纯介入化疗的潜在价值[35]。目前, 大部分的研究结果认为 TACE 治疗对肝转移性 pNETs 是有效的, 但由于 pNETs 是一类具有高度异质性的复杂肿瘤, 还需要多学科协同合作, 制订更有益于肝转移性 pNETs 的综合治疗策略, 以期实现最

佳的治疗效果与生存质量的双重提升。

4. 非手术治疗进展

目前非手术治疗包括分子靶向治疗、生长抑素类似物、免疫治疗、化疗、表观遗传药物等,近年还出现新兴的治疗方法叫做病毒疗法,其通过使用基因编辑的病毒靶向肿瘤细胞,在不对周围正常细胞造成杀伤的同时杀灭肿瘤细胞。

1) 分子靶向治疗

靶向治疗具有针对性强、对其他细胞伤害性小的特点。在 pNETs 细胞内,血小板衍生生长因子受体、血管内皮生长因子受体等的表达呈现上调状态,进而促进了肿瘤的生长。而靶向药物能够针对性地与受体结合,影响其表达,从而发挥抗血管生成的作用,控制肿瘤的进展。目前舒尼替尼和依维莫司是唯一分别被 FDA 和 EMA 批准用于治疗 pNETs 的 TKI 和 mTOR 抑制剂。两者通常被用于生长抑素受体阳性的 G1 和 G2 及 pNETs 在生长抑素类似物之后的二线治疗方案。但对于 G3 级 pNETs 治疗的有效性还需进一步研究[36]。目前索凡替尼[37]在国内也已经注册可用于 pNETs 的治疗,其拥有着抗血管生成和抗肿瘤免疫逃逸的双重作用。有研究[38]表明,对于 G2 级以上的患者,索凡替尼可使无进展生存期增加 5.4 个月。

2) 生长抑素类似物

生长抑素类似物有着抗分泌、抗增殖作用,抗分泌作用可用于治疗功能性 pNETs 产生的激素综合征,而抗增殖作用则可用于抑制肿瘤的生长。尤其是 G1 和 G2 级、Ki-67 < 10%、生长抑素受体阳性以及生长缓慢的 pNETs 患者的一线治疗方案[39]。但需要注意的是,肿瘤细胞对生长抑素类似物会产生耐药性的问题,而且一旦出现,患者的无进展生存期将会明显缩短[40]。一些临床前研究发现 DNA 甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰酶抑制剂可以上调 pNETs 患者细胞中生长抑素受体的表达,这也许能成为减少耐药性的一种选择,但缺乏进一步的临床研究,还需更多的研究来证实[41]。

3) 免疫治疗

免疫治疗主要通过对机体免疫功能的调节,人为地增强或抑制机体的免疫功能,从而达到治疗疾病的目的。目前常用的检测点为 PD-1 及 PD-L1,在高分化且伴有肝转移的 pNETs 患者的细胞里,常常能够发现 PD-L1 的表达显著升高,说明 PD-L1 的表达能够有效地帮助肿瘤细胞逃脱免疫系统的调控[42],从而促进肿瘤的增殖。目前对于 G1 和 G2 级的 pNETs,采用单药治疗就能达到理想的效果,但对于晚期的 pNETs,采用免疫联合细胞毒治疗效果最佳,但不能忽视细胞毒性带来的副作用[43]。

4) 化疗

化疗最早由德国著名化学家保罗埃利提出,经过多年的发展,现已成为治疗恶性肿瘤的常规手段。而对于 pNETs 来说,其对高级别、低分化、无法手术切除的类型有着显著的作用,并且以铂类为主的化疗对于 Ki-67 > 55% 的患者有着更好的疗效。对伴有肝转移或其他远处转移的 pNETs,顺铂/卡铂 + 依托泊苷则作为一线治疗选择方案[44]。一般在临床上,为了提高疗效会选择两种化疗药物联合使用,但部分患者对化疗药物呈现出的反应性差别较大,还需根据具体情况选择化疗方案。

5) 病毒疗法

病毒疗法是近几年一种新兴的治疗方法,一种溶瘤腺病毒可以靶向作用于 pNETs 细胞,进而在细胞体内繁殖并杀灭肿瘤细胞。Cocco 等人[45]的研究证明了塞卡病毒对胶质母细胞瘤的溶瘤活性,还发现塞卡病毒通过特异性地感染肿瘤细胞而发挥其溶瘤活性,导致肿瘤生长抑制和细胞死亡。塞卡病毒的特异性限于神经细胞,对其他胰腺肿瘤无用,但对于 pNETs 却有用。也有一些 DNA 病毒如 GLV-1 h68 则依赖于牛痘病毒从而达到杀灭肿瘤的效果[46]。但目前对于预后方面的评估暂无明确的说明。

5. 结论

不同分级、分期、分型的 pNETs 预后存在显著差异,这决定了 pNETs 治疗方案的制定必须采取高度综合且个体化的评估方法。手术治疗作为基石,不仅占据着首要地位,而且是实现该疾病根治的唯一有效途径。对于那些在初诊时就已面临无法手术切除的患者,建议先行新型辅助疗法及转化治疗以争取手术机会,以增加生存期。对于低风险的直径 ≤ 2 cm 以及偶然发现的微小无功能性 pNETs 的患者,超声引导下消融治疗是个不错的选择,其在很大程度上减少了手术的创伤及并发症的发生。随着医学研究的不断深入,非手术治疗正经历着前所未有的发展,一系列新型药物不断涌现并应用于临床实践中,为 pNETs 的个体化治疗提供了新的支撑和思路,这在一定程度上可以延长 pNETs 患者生存期。但同样值得注意的是,部分新型疗法的长期疗效与安全性仍不明确,还需通过大规模、严谨的临床试验来进一步验证。所以,对于每一位 pNETs 患者,临床医生需根据其具体的分级、分期、分型,以及综合考虑患者的身体状况、治疗意愿与生活质量需求,量身定制一套综合、个性化的治疗方案。旨在最大程度上延长患者的生存期,并提升其生活质量。总之, pNETs 的治疗是一个复杂而精细的过程,需要医疗团队与患者之间紧密合作,共同探索最适合患者的治疗道路。

基金项目

1. 云南省消化临床医学中心开放课题((2022LCZXKF-XH02) of (ZX2019-01-02));
2. 云南省应用基础研究项(202401AT070053)。

参考文献

- [1] Hallet, J., Law, C.H.L., Cukier, M., Saskin, R., Liu, N. and Singh, S. (2014) Exploring the Rising Incidence of Neuroendocrine Tumors: A Population-Based Analysis of Epidemiology, Metastatic Presentation, and Outcomes. *Cancer*, **121**, 589-597. <https://doi.org/10.1002/cncr.29099>
- [2] Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., Xu, Y., et al. (2017) Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*, **3**, 1335-1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
- [3] Buicko, J.L., Finnerty, B.M., Zhang, T., Kim, B.J., Fahey III, T.J. and Du, Y.N. (2019) Insights into the Biology and Treatment Strategies of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Annals of Pancreatic Cancer*, **2**, Article 12. <https://doi.org/10.21037/apc.2019.06.02>
- [4] 弋东敏, 肖伟, 周胜理, 等. 266 例胃肠胰神经内分泌肿瘤临床特征及预后分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(4): 439-444.
- [5] Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., et al. (2019) The 2019 WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *Histopathology*, **76**, 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [6] Strosberg, J.R., Cheema, A., Weber, J., Han, G., Coppola, D. and Kvols, L.K. (2011) Prognostic Validity of a Novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 3044-3049. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.1817>
- [7] 姜雅慧, 张靖宜, 郭玉虹, 等. 182 例胰腺神经内分泌肿瘤的临床病理特征和预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(21): 1107-1116.
- [8] 葛郁平, 孙密芬, 白春梅. 晚期胃肠胰神经内分泌肿瘤化疗进展[J]. 癌症进展, 2011, 9(5): 496-500.
- [9] Sonbol, M.B., Mazza, G.L., Mi, L., Oliver, T., Starr, J., Gudmundsdottir, H., et al. (2022) Survival and Incidence Patterns of Pancreatic Neuroendocrine Tumors over the Last 2 Decades: A SEER Database Analysis. *The Oncologist*, **27**, 573-578. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac049>
- [10] Kloker, L.D., Berchtold, S., Smirnow, I., Beil, J., Krieg, A., Sipos, B., et al. (2020) Oncolytic Vaccinia Virus GLV-1h68 Exhibits Profound Antitumoral Activities in Cell Lines Originating from Neuroendocrine Neoplasms. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 628. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07121-8>
- [11] Shah, M.H., Goldner, W.S., Halfdanarson, T.R., Bergsland, E., Berlin, J.D., Halperin, D., et al. (2018) NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 693-702. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0056>

- [12] Jeune, F., Taibi, A. and Gaujoux, S. (2020) Update on the Surgical Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Scandinavian Journal of Surgery*, **109**, 42-52. <https://doi.org/10.1177/1457496919900417>
- [13] Finkelstein, P., Sharma, R., Picado, O., Gadde, R., Stuart, H., Ripat, C., *et al.* (2017) Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): Analysis of Overall Survival of Nonsurgical Management versus Surgical Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **21**, 855-866. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3365-6>
- [14] Jutric, Z., Grendar, J., Hoen, H.M., Cho, S.W., Cassera, M.A., Newell, P.H., *et al.* (2017) Regional Metastatic Behavior of Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Impact of Lymph Node Positivity on Survival. *Pancreas*, **46**, 898-903. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000861>
- [15] Lopez-Aguilar, A.G., Ethun, C.G., Zaidi, M.Y., Rocha, F.G., Poultides, G.A., Dillhoff, M., *et al.* (2019) The Conundrum of < 2-cm Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Preoperative Risk Score to Predict Lymph Node Metastases and Guide Surgical Management. *Surgery*, **166**, 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.03.008>
- [16] 许文彦, 吉顺荣, 刘文生, 等. 淋巴结转移在无功能型胰腺神经内分泌肿瘤外科治疗中的意义[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2020, 9(5): 435-438.
- [17] Lopez-Aguilar, A.G., Zaidi, M.Y., Beal, E.W., Dillhoff, M., Cannon, J.G.D., Poultides, G.A., *et al.* (2019) Defining the Role of Lymphadenectomy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An Eight-Institution Study of 695 Patients from the US Neuroendocrine Tumor Study Group. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 2517-2524. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07367-y>
- [18] Ding, D., Javed, A.A., Yuan, C., Wright, M.J., Javed, Z.N., Teinor, J.A., *et al.* (2021) Role of Lymph Node Resection and Histopathological Evaluation in Accurate Staging of Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: How Many Are Enough? *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **25**, 428-435. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04521-w>
- [19] Parghane, R.V., Bhandare, M., Chaudhari, V., Ostwal, V., Ramaswamy, A., Talole, S., *et al.* (2021) Surgical Feasibility, Determinants, and Overall Efficacy of Neoadjuvant ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT for Locally Advanced Unresectable Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, **62**, 1558-1563. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.258772>
- [20] Perren, A., Couvelard, A., Scoazec, J., Costa, F., Borbath, I., Delle Fave, G., *et al.* (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology-Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*, **105**, 196-200. <https://doi.org/10.1159/000457956>
- [21] Yang, G., Ji, M., Chen, J., Chen, R., Chen, Y., Fu, D., *et al.* (2016) Surgery Management for Sporadic Small (≤ 2 cm), Non-Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Consensus Statement by the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors (CSNET). *International Journal of Oncology*, **50**, 567-574. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3826>
- [22] Choi, J., Park, D.H., Kim, M., Hwang, H.S., Hong, S., Song, T.J., *et al.* (2018) Outcomes after Endoscopic Ultrasound-guided Ethanol-Lipiodol Ablation of Small Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Digestive Endoscopy*, **30**, 652-658. <https://doi.org/10.1111/den.13058>
- [23] Park, D.H., Choi, J., Oh, D., Lee, S.S., Seo, D., Lee, S.K., *et al.* (2015) Endoscopic Ultrasonography-Guided Ethanol Ablation for Small Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results of a Pilot Study. *Clinical Endoscopy*, **48**, 158-164. <https://doi.org/10.5946/ce.2015.48.2.158>
- [24] Chang, K.J., Nguyen, P.T., Thompson, J.A., Kurosaki, T.T., Casey, L.R., Leung, E.C., *et al.* (2000) Phase I Clinical Trial of Allogeneic Mixed Lymphocyte Culture (Cytoimplant) Delivered by Endoscopic Ultrasound? Guided Fine-Needle Injection in Patients with Advanced Pancreatic Carcinoma. *Cancer*, **88**, 1325-1335. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(20000315\)88:6<1325::aid-cnrcr8>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(20000315)88:6<1325::aid-cnrcr8>3.0.co;2-t)
- [25] Hayes, A.R., Mak, I.Y.F., Evans, N., Naik, R., Crawford, A., Khoo, B., *et al.* (2020) Understanding the Treatment Algorithm of Patients with Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Single-Institution Retrospective Analysis Comparing Outcomes of Chemotherapy, Molecular Targeted Therapy, and Peptide Receptor Radionuclide Therapy in 255 Patients. *Neuroendocrinology*, **111**, 863-875. <https://doi.org/10.1159/000511662>
- [26] Kumar, A., Tanwar, S., Gupta, S., Chetiwal, R. and Kumar, R. (2022) Advanced Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumor Treated Successfully with Peptide Receptor Radionuclide Therapy: A Case Report. *Exploration of Targeted Antitumor Therapy*, **3**, 392-397. <https://doi.org/10.37349/etat.2022.00089>
- [27] Weich, A., Serfling, S.E., Yi, H., Buck, A.K., Higuchi, T. and Werner, R.A. (2023) Complete Remission Upon Peptide Receptor Radionuclide Therapy in a G2 Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *Clinical Nuclear Medicine*, **48**, 335-336. <https://doi.org/10.1097/rln.0000000000004537>
- [28] 何达, 宋彬. 胰腺神经内分泌肿瘤诊疗现状[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(3): 311-320.
- [29] Kitano, M., Davidson, G.W., Shirley, L.A., Schmidt, C.R., Guy, G.E., Khabiri, H., *et al.* (2016) Transarterial Chemoembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors with Massive Hepatic Tumor Burden: Is the Benefit Worth the Risk? *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 4008-4015. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5333-x>

- [30] Dhir, M., Shrestha, R., Steel, J.L., Marsh, J.W., Tsung, A., Tublin, M.E., *et al.* (2016) Initial Treatment of Unresectable Neuroendocrine Tumor Liver Metastases with Transarterial Chemoembolization Using Streptozotocin: A 20-Year Experience. *Annals of Surgical Oncology*, **24**, 450-459. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5591-7>
- [31] 张超, 李非, 李昂, 等. 肝动脉化疗栓塞治疗原发病灶切除的胰腺神经内分泌肿瘤肝转移疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(8): 772-776.
- [32] Grozinsky-Glasberg, S., Kaltsas, G., Kaltsatou, M., Lev-Cohain, N., Klimov, A., Vergadis, V., *et al.* (2018) Hepatic Intra-Arterial Therapies in Metastatic Neuroendocrine Tumors: Lessons from Clinical Practice. *Endocrine*, **60**, 499-509. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1537-0>
- [33] de Baere, T., Deschamps, F., Tselikas, L., Ducreux, M., Planchard, D., Pearson, E., *et al.* (2015) GEP-NETS UPDATE: Interventional Radiology: Role in the Treatment of Liver Metastases from GEP-NETs. *European Journal of Endocrinology*, **172**, R151-R166. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0630>
- [34] Do Minh, D., Chapiro, J., Gorodetski, B., Huang, Q., Liu, C., Smolka, S., *et al.* (2017) Intra-Arterial Therapy of Neuroendocrine Tumour Liver Metastases: Comparing Conventional TACE, Drug-Eluting Beads TACE and Yttrium-90 Radioembolisation as Treatment Options Using a Propensity Score Analysis Model. *European Radiology*, **27**, 4995-5005. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4856-2>
- [35] 李晓光, 金征宇, 潘杰, 等. 肝动脉化疗或栓塞治疗胰腺神经内分泌肿瘤肝转移的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19(6): 442-446.
- [36] Ren, S.Q., Chen, Q. and Yuan, C.H. (2020) Treatment Strategies of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms with Liver Metastases. *Chinese Journal of Surgery*, **58**, 499-504.
- [37] Wang, Y.J., Jiang, G.F., Ni, J., *et al.* (2021) Research Progress of Thalidomide and Its Derivatives in Treatment of Myelodysplastic Syndrome—Review. *Journal of Experimental Hematology*, **29**, 1967-1971.
- [38] Feng, Z., He, X., Zhang, X., Wu, Y., Xing, B., Knowles, A., *et al.* (2022) Potent Suppression of Neuroendocrine Tumors and Gastrointestinal Cancers by CDH17CAR T Cells without Toxicity to Normal Tissues. *Nature Cancer*, **3**, 581-594. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00344-7>
- [39] Öberg, K., Califano, A., Strosberg, J.R., Ma, S., Pape, U., Bodei, L., *et al.* (2020) A Meta-Analysis of the Accuracy of a Neuroendocrine Tumor mRNA Genomic Biomarker (NETest) in Blood. *Annals of Oncology*, **31**, 202-212. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.003>
- [40] Reubi, J.C. and Schonbrunn, A. (2013) Illuminating Somatostatin Analog Action at Neuroendocrine Tumor Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, **34**, 676-688. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.10.001>
- [41] Guenter, R.E., Aweda, T., Carmona Matos, D.M., Whitt, J., Chang, A.W., Cheng, E.Y., *et al.* (2019) Pulmonary Carcinoid Surface Receptor Modulation Using Histone Deacetylase Inhibitors. *Cancers*, **11**, Article 767. <https://doi.org/10.3390/cancers11060767>
- [42] Garcia-Alvarez, A., Cubero, J.H. and Capdevila, J. (2022) What Is the Status of Immunotherapy in Neuroendocrine Neoplasms? *Current Oncology Reports*, **24**, 451-461. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01235-x>
- [43] Fanciulli, G., Modica, R., La Salvia, A., Campolo, F., Florio, T., Mikovic, N., *et al.* (2022) Immunotherapy of Neuroendocrine Neoplasms: Any Role for the Chimeric Antigen Receptor T Cells? *Cancers*, **14**, Article 3991. <https://doi.org/10.3390/cancers14163991>
- [44] Ekeblad, S., Skogseid, B., Dunder, K., Öberg, K. and Eriksson, B. (2008) Prognostic Factors and Survival in 324 Patients with Pancreatic Endocrine Tumor Treated at a Single Institution. *Clinical Cancer Research*, **14**, 7798-7803. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-0734>
- [45] Cocco, M.M., Carcione, C., Miceli, V., Tinnirello, R., Chinnici, C.M., Carbone, C., *et al.* (2023) Oncolytic Effect of Zika Virus in Neuroendocrine Pancreatic Tumors: New Perspectives for Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 17271. <https://doi.org/10.3390/ijms242417271>
- [46] 王翰林. 淋巴结清扫对胰腺神经内分泌肿瘤患者预后的影响[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2023.