

贲门神经内分泌癌1例并文献复习

田 娇¹, 张红军^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院肿瘤放疗科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月12日

摘 要

目的: 对1例贲门神经内分泌癌病例进行报道, 探讨该病的治疗方案, 以期有助于提高对该疾病的疗效。
方法: 对我院收治的1例贲门神经内分泌癌的诊疗过程的病例资料进行总结, 并结合相关文献进行分析。
结果: 该贲门神经内分泌癌患者经手术、术后辅助放、化疗, 疾病进展后更换化疗方案、加用靶向治疗及免疫治疗, 现患者病情稳定门诊随访中。

关键词

贲门癌, 神经内分泌癌, 靶向治疗, 免疫治疗, 临床病理特征

A Case of Neuroendocrine Carcinoma of the Gastroesophageal Junction and Literature Review

Jiao Tian¹, Hongjun Zhang^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Radiation Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 12th, 2025

Abstract

Objective: To report a case of gastroesophageal junction neuroendocrine carcinoma and explore treatment options for the disease, with the aim of improving therapeutic outcomes. **Method:** The diagnostic and treatment process of a gastroesophageal junction neuroendocrine carcinoma case treated in our hospital was summarized and analyzed in combination with relevant literature. **Result:** The patient underwent surgery, followed by adjuvant radiotherapy and chemotherapy. After

*通讯作者。

文章引用: 田娇, 张红军. 贲门神经内分泌癌 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 885-891.
DOI: 10.12677/acm.2025.153692

disease progression, the treatment regimen was changed, with the addition of targeted therapy and immunotherapy. The patient's condition is currently stable, and the patient is undergoing regular outpatient follow-up.

Keywords

Gastroesophageal Junction Cancer, Neuroendocrine Carcinoma, Targeted Therapy, Immune Therapy, Clinicopathologic Features

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. 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞, 具有神经内分泌分化并表达神经内分泌标志物的少见肿瘤, 以肺及消化系统发生较为常见[1], 胃肠胰神经内分泌肿瘤约占所有 NENs 的 70%以上, 此前有资料统计胃神经内分泌癌(gastric neuroendocrine neoplasmscarcinoma, G-NEC)占胃肠胰神经内分泌肿瘤不足 20% [2]。G-NEC 发生较为罕见, 占有神经内分泌肿瘤的<2%, 不足所有胃癌的 1% [3]。G-NEC 的发病率在近几年逐渐升高[4]-[6], 本文就 1 例 G-NEC 患者进行报道并文献分析以期提高对 G-NEC 的认知, 规范临床诊治, 使更多 G-NEC 患者治疗获益。

2. 临床资料

患者因“上腹疼痛不适感 3 月”于 2019-04-22 日就诊于我院, 行电子胃镜示: 食管: 下段距门齿约 40 cm 至胃体小弯侧上部见一处溃疡隆起型肿物, 覆白苔, 周围粘膜呈环堤样隆起。活检病理示: (贲门)低分化癌, 考虑腺癌, 建议必要时免疫组化明确; Hp(+). 于 2019-05-07 行“经左胸食管肿物切除 + 胃部分切除 + 胃食管胸内吻合 + 系统淋巴结清扫术”, 术中见: 肿块位于食管胃交界处, 质硬, 约 3 cm × 3 cm × 3 cm 大小, 无明显外侵; 探查肝、胆、胰、脾无异常, 贲门旁见肿大淋巴结。术后病理示: (贲门)低分化癌, 符合小细胞神经内分泌癌, 部分区域为中分化腺癌分化(溃疡型, 肿瘤大小 4.5 cm × 2.5 cm, 其中神经内分泌癌约占 80%, 腺癌约占 20%), 侵达外膜, 神经侵犯(+), 脉管癌栓(+), 未累及胃切缘及送检(上切缘), 送检下段食管旁(0/7)、中段食管旁(0/1)、胃左(0/1)、胃网膜右(0/1)及 9 组(0/4)淋巴结内未见癌转移, 网膜组织未见癌累及。免疫组化示神经内分泌癌: CDX-2 (-), CK5/6 (-), HER2 (0), CD56 (+), Syn (+), CgA (+), Ki-67 阳性率约 60%。免疫组化示腺癌: CDX-2 (+), CK5/6 (-), HER2 (1+), CD56 (部分+), Syn (+), CgA 部分(+), Ki-67 阳性率约 60%; 分期 T3N0M0。虽患者为神经内分泌癌与腺癌混合性肿瘤, 因神经内分泌癌恶性程度更高、所占比例更大, 于 2019-07-09、2019-08-02、2019-08-26、2019-09-25 行 4 周期 EP 方案化疗: 依托泊苷 180 mg d1-3+顺铂 70 mg d1~2, 后于我院放疗中心完成术后辅助放疗(DT:PTV1: 4500 cGy/25f), 放疗结束后口服依托泊苷胶囊 3 周期, 末次为 2020-02。2020-11-18 我院复查胸部 CT 示“左肺上叶、右肺下叶见多发结节影, 考虑转移瘤?”(见图 1(A))给予复发后一线治疗: 依托泊苷胶囊, 于 2021-06 复查 CEA 明显升高考虑进展(见图 2), 二线加用安罗替尼联合治疗, CEA 下降明显; 2022-03-09 胸部 CT 示“左肺上叶尖后段、右肺下叶后基底段见结节影, 较前所示增大。左肺上叶尖后段、右肺上叶前段、右肺下叶背段另见新发结节影。考虑双肺多发转移瘤可能。”(见图 1(B))考虑疾病进展, 给予三线治疗: 2022-03-30、2022-04-22 行 2 周期单药伊立替康 240 mg 化疗, 2022-05-23 完善胸部 CT 提示“双肺多发转移瘤可能, 部分病灶较前略大。”(见图 1(C)) 2022-05-25 与患者及家属沟

通给予四线治疗：安罗替尼 10 mg qd*14 d + 派安普利单抗 200 mg d1 q21d，门诊免疫治疗 2 年后停药，目前口服安罗替尼治疗中，自觉无不适，无血压升高、出血等不良反应，近期复查肿瘤标志物维持较低水平(见 图 2~4)，影像提示病情稳定(见 图 1(D))。

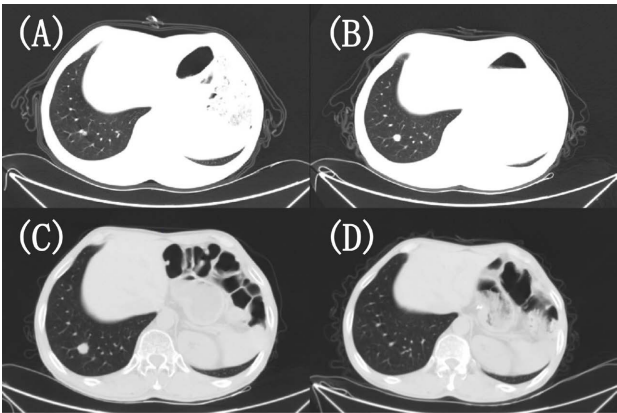


Figure 1. Re-examined CT images of lung metastases on 2020-11-18, 2022-03-09, 2022-05-23, and 2024-12-17
图 1. 2020-11-18、2022-03-09、2022-05-23、2024-12-17 复查肺部转移灶 CT 图像

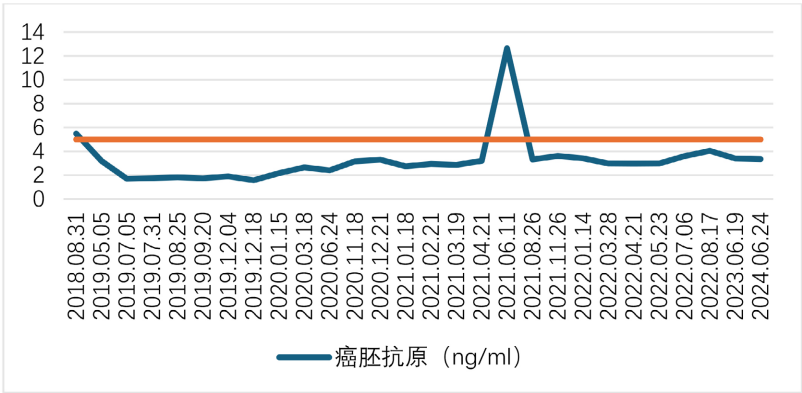


Figure 2. Level curve of CEA
图 2. 癌胚抗原水平曲线

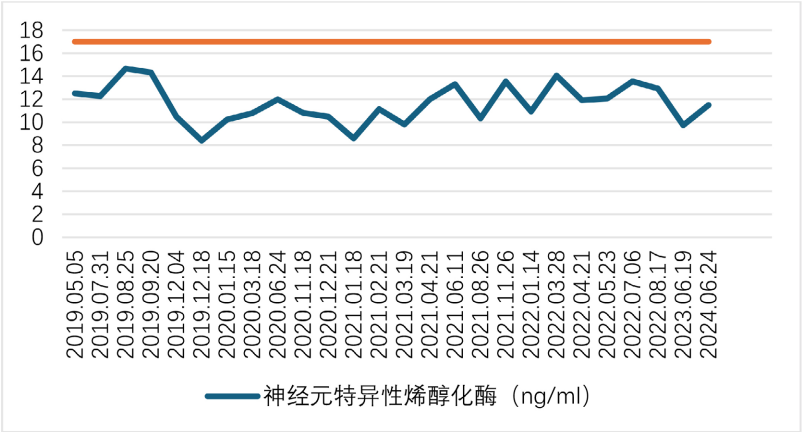


Figure 3. Level curve of NSE
图 3. 神经元特异性烯醇化酶水平曲线

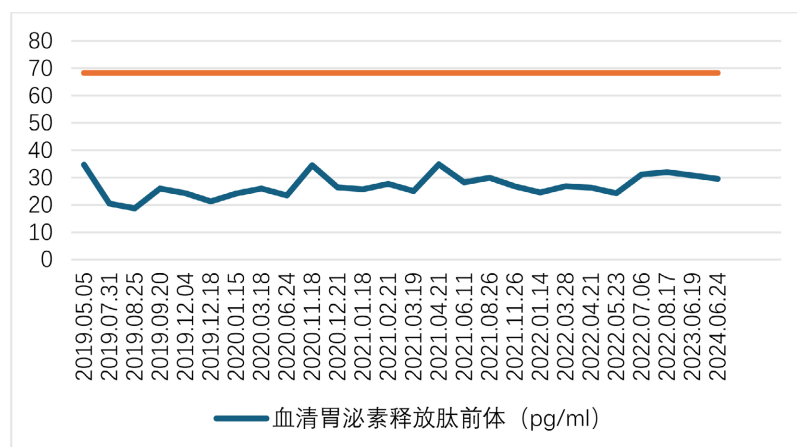


Figure 4. Level curve of pro GRP

图 4. 血清胃泌素释放肽前体水平曲线

3. 讨论

G-NEN 是一类高度异质性的肿瘤, 因此其综合诊疗策略也相对复杂。80%的 NENs 为无功能性的, 患者通常多年无症状, 临床上体征缺乏特异性, 往往在常规体检中偶然发现, 或因压迫、梗阻、出血及转移等非特异性肿瘤相关临床症状而确诊。另有少部分 NENs 具备分泌激素的功能, 进而导致激素相关临床症状, 这类肿瘤被称为功能性 NENs。临床可根据 NENs 特殊分泌至循环系统的特异性生物标志物(如神经元特异性烯醇化酶、嗜铬粒蛋白 A、胰多素等)与其他肿瘤类型进行鉴别诊断[7]。2019 年, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出了胃肠胰神经内分泌肿瘤的三型分类, 包括神经内分泌瘤、神经内分泌癌和混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤[8]。神经内分泌癌根据肿瘤细胞的形态学特征(如核大小、染色质特点及细胞质量), 分为小细胞型(SCNEC)和大细胞型(LCNEC); 这两者均为分化差、恶性程度高的肿瘤, 且不再进行进一步分级[9]。仅依赖临床症状和胃镜检查其形态学特征, 往往难以区分 G-NEC 与腺癌[10]。有研究表明, 增强 CT 所示肿瘤长径增大、出现坏死囊变、肿瘤边缘清晰、淋巴结转移及胃黏膜完整等因素对鉴别 G-NEC 具有一定价值[11] [12], 但术前影像学方法仍不可靠, 最终的诊断依赖于术后病理学检查。年龄、肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移、肿瘤分期是 G-NEC 患者生存的主要危险因素[4] [13] [14]。针对经评估可选择手术的患者, 应当积极行根治性手术, 尽早发现、尽早诊断, 争取早期 R0 切除, 以期获得更好的生存获益[15] [16]。

根据中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南, 铂类药物为主的联合化疗为 NEC 的全身治疗一线方案。经研究发现, 依托泊苷联合顺铂(EP 方案)和伊立替康联合顺铂(IP 方案)的疗效无显著性差异: 两组中位无进展生存期(PFS)分别为 6.4 个月 vs 5.8 个月($P = 0.81$), 中位生存时间(OS)为 11.3 个月 vs 10.2 个月($P = 0.37$) [17]。这一结果提示, 铂类联合不同拓扑异构酶抑制剂的方案可能具有相似的疾病控制能力, 但需进一步验证其分子机制差异。对于一线化疗后病情进展的患者, 目前尚无统一的二线治疗推荐方案。一项 II 期研究显示, 接受伊立替康 + 亚叶酸钙 + 5-FU (FOLFIRI 方案)作为二线治疗的 GI-NEC 患者, 中位 PFS 为 6.5 个月, OS 达 13 个月[18]。值得注意的是, NECs 常存在腺癌混合成分(如 MANEC 混合性腺神经内分泌癌), 而伊立替康可通过抑制腺癌细胞的 DNA 复制增强疗效, 这可能是 FOLFIRI 方案具有一定应答率的病理基础。然而, FOLFIRI 在 G3 级神经内分泌肿瘤(NEN G3)中的疗效数据仍属空白。近期法国的多中心 II 期研究(PRODIGE 41-BEVANEC)探索了 FOLFIRI 联合贝伐珠单抗的潜力, 结果显示: 联合组 6 个月总生存率为 53% (80% CI: 43~61), 而 FOLFIRI 单药组为 60% (80% CI: 51~68) [19]。尽管联合抗血管生成未能提升生存获益, 但 FOLFIRI 单药组的中位 OS 达到 9.2 个月, 提示其作为二线方

案的可行性, 尤其适用于体能状态良好且存在腺癌分化倾向的患者。

基于替莫唑胺(TEM)的联合方案(如 CAPTEM: 卡培他滨 + 替莫唑胺)已被证实是胰腺 G3 级神经内分泌肿瘤(NENs)的合理选择[20]。然而, 该方案在非胰腺来源 G3 NENs 中的疗效证据仍显不足。美国一项多中心回顾性研究显示, CAPTEM 用于晚期非胰腺 NENs 的中位无进展生存期(PFS)为 11 个月(95% CI: 6~18), 但其样本量较小($n = 69$), 需进一步验证其疗效优势[21]。值得注意的是, 替莫唑胺通过诱导 DNA 甲基化损伤发挥抗肿瘤作用, 而 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)表达缺失可能预测其敏感性, 这一生物标志物在非胰腺 NENs 中的预后价值亟待探索。多项前瞻性研究证实, 肽受体放射性核素治疗在 G1/G2 NENs 中具有显著抗肿瘤活性[22] [23]。尽管消化道 NECs 的生长抑素受体表达较低, 但为 G-NEC 的治疗提供了新的思路, 或可克服传统耐药机制。

近年来, 免疫治疗在多种肿瘤类型中表现出一定的临床疗效, 尽管尚未成为标准治疗方法, 但对于对常规治疗无效的转移性 NEC 患者, 经过综合评估后, 可考虑尝试免疫治疗[7]。免疫检查点抑制剂通过阻断免疫检查点蛋白(PD-1/PD-L1)或杀伤性 T 细胞淋巴细胞相关抗原 4 分子(CTLA-4)信号通路, 解除 T 细胞功能抑制, 重塑抗肿瘤免疫应答。我国一项多中心 I 期临床试验评估了 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗在晚期神经内分泌肿瘤(NENs)中的疗效: 整体客观缓解率(ORR)为 20% (8/40), 疾病控制率(DCR)为 35%, 其中 PD-L1 高表达组($\geq 10\%$ 肿瘤细胞染色)的 ORR 显著优于低表达组(50.0% vs 10.7%, $P = 0.019$), 且呈现更优的中位无进展生存期(mPFS 3.8 个月 vs 2.2 个月, $P = 0.07$)和总生存期(mOS 9.1 个月 vs 7.2 个月, $P = 0.15$)趋势[24]。该研究证实 PD-L1 表达可作为 NENs 免疫治疗疗效的潜在预测标志物, 但需扩大样本验证其临床适用性。进一步探索发现, 双免疫联合治疗可能突破单药疗效瓶颈。美国 S1609 DART 试验针对罕见肿瘤评估了伊匹木单抗(CTLA-4 抑制剂)联合纳武利尤单抗(PD-1 抑制剂)的疗效: 在非胰腺 NENs 队列($n = 32$)中, 总 ORR 为 25%, 中位 PFS 为 4.0 个月(95% CI: 3~6), OS 为 11.0 个月(95% CI: 6~ ∞)。值得注意的是, G3 级 NENs 患者($n = 18$)的 ORR 显著高于 G1/G2 级(44% vs 0%, $P = 0.004$), 提示高级别肿瘤可能因更高的肿瘤突变负荷(TMB)或免疫原性更易从双免疫治疗中获益[25]。这一结果支持基于组织分级制定差异化免疫治疗策略。

目前临床应用的靶向治疗药物包括 mTOR 抑制剂依维莫司, RADIANT-3 研究证实其可显著延长进展期胰腺神经内分泌肿瘤患者的中位无病生存期(11.0 个月 vs 4.6 个月), 显著降低疾病进展风险($HR = 0.35$, $P < 0.001$), 并延长中位生存时间(44 个月 vs 38 个月) [26]; 然而, 其不良反应如口腔炎、皮疹、腹泻、疲劳和上呼吸道感染等, 限制了其临床应用。抗血管生成的 TKIs 药物索凡替尼在胰腺及胰腺外神经内分泌肿瘤中, 较安慰剂均显示出更长的无病生存时间(胰腺神经内分泌肿瘤: 13.9 个月 vs 4.6 个月, 胰腺外神经内分泌肿瘤: 9.2 个月 vs 3.8 个月) [27] [28], 上述研究为抗血管药物在神经内分泌肿瘤治疗中的地位奠定了基础。

本案例患者无副癌综合征, 肿瘤标志物 NSE 和 ProGRP 均处于正常范围(见图 3~4), 术后辅助放化疗后出现转移, 接受了依托泊苷胶囊作为转移后一线治疗, 安罗替尼联合治疗作为二线, 伊立替康作为三线治疗, 以及安罗替尼联合派安普利单抗(Penpulimab)作为四线治疗。单纯化疗效果不佳, 因此进行了小分子多靶点 TKIs 抗血管药物安罗替尼联合免疫治疗, 获得了较长有效期且无明显不良反应, 提示抗血管药物联合免疫治疗或为晚期 G-NEC 患者的一种有效治疗方案。

综上所述, 对于 G-NEC 患者, 应全面结合病史、临床分期、血液学检查、内镜及病理等多方面因素进行综合评估, 并根据肿瘤的生物学特性、疗效评估及不良反应等制定个性化的综合诊疗方案, 以优化治疗效果, 提高患者生存质量。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Rizen, E.N. and Phan, A.T. (2022) Neuroendocrine Tumors: A Relevant Clinical Update. *Current Oncology Reports*, **24**, 703-714. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01217-z>
- [2] 李增山. 胃肠胰神经内分泌肿瘤分类及病理学进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(1): 10-23.
- [3] Thomaz Araújo, T.M., Barra, W.F., Khayat, A.S. and de Assumpção, P.P. (2017) Insights into Gastric Neuroendocrine Tumors Burden. *Chinese Journal of Cancer Research*, **29**, 137-143. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.02.06>
- [4] 梁文全, 张旺, 乔岫, 等. 240 例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(1): 38-43.
- [5] Lawrence, B., Gustafsson, B.I., Chan, A., Svejda, B., Kidd, M. and Modlin, I.M. (2011) The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **40**, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.005>
- [6] Yang, Z., Wang, W., Lu, J., Pan, G., Pan, Z., Chen, Q., et al. (2018) Gastric Neuroendocrine Tumors (G-Nets): Incidence, Prognosis and Recent Trend toward Improved Survival. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **45**, 389-396. <https://doi.org/10.1159/000486915>
- [7] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(6): 545-580.
- [8] 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>
- [9] 2013 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(2013 版) [J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(10): 691-694.
- [10] Liu, J., Pan, X., Sun, Y., Dong, T., Hu, X., Zhong, H., et al. (2022) Clinicopathological Features and Postoperative Survival Analysis of Gastric Carcinoma with Neuroendocrine Differentiation. *Journal of Oncology*, **2022**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2022/4440098>
- [11] Wang, R., Liu, H., Liang, P., Zhao, H., Li, L. and Gao, J. (2021) Radiomics Analysis of CT Imaging for Differentiating Gastric Neuroendocrine Carcinomas from Gastric Adenocarcinomas. *European Journal of Radiology*, **138**, Article 109662. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109662>
- [12] Kim, S.H., Kim, S.H., Kim, M., Shin, C., Han, J.K. and Choi, B.I. (2015) CT Differentiation of Poorly-Differentiated Gastric Neuroendocrine Tumours from Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours and Gastric Adenocarcinomas. *European Radiology*, **25**, 1946-1957. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3600-z>
- [13] 方成, 王玮, 张雨, 等. 中国南方多中心胃神经内分泌癌临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(11): 1230-1234.
- [14] Sandvik, O.M., Søreide, K., Gudlaugsson, E., Kvaløy, J.T. and Søreide, J.A. (2016) Epidemiology and Classification of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms Using Current Coding Criteria. *Journal of British Surgery*, **103**, 226-232. <https://doi.org/10.1002/bjs.10034>
- [15] Delle Fave, G., O'Toole, D., Sundin, A., Taal, B., Ferolla, P., Ramage, J.K., et al. (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*, **103**, 119-124. <https://doi.org/10.1159/000443168>
- [16] Thornblade, L.W., Warner, S.G., Melstrom, L., Ituarte, P.H.G., Chang, S., Li, D., et al. (2021) Does Surgery Provide a Survival Advantage in Non-Disseminated Poorly Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms? *Surgery*, **169**, 1417-1423. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.01.026>
- [17] Zhang, P., Li, J., Li, J., Zhang, X., Zhou, J., Wang, X., et al. (2020) 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. *Cancer*, **126**, 2086-2092. <https://doi.org/10.1002/cncr.32750>
- [18] Du, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Wen, F. and Li, Q. (2013) First-line Irinotecan Combined with 5-Fluorouracil and Leucovorin for High-Grade Metastatic Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma. *Tumori Journal*, **99**, 57-60. <https://doi.org/10.1177/030089161309900110>
- [19] Walter, T., Lievre, A., Coriat, R., Malka, D., Elhajbi, F., Di Fiore, F., et al. (2023) Bevacizumab plus FOLFIRI after Etoposide First-Line Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Carcinoma (PRODIGE 41-BEVANEC): A Randomised, Multicentre, Non-Comparative, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **24**, 297-306. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00001-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00001-3)
- [20] Chan, D.L., Bergsland, E.K., Chan, J.A., Gadgil, R., Halfdanarson, T.R., Hornbacker, K., et al. (2021) Temozolomide in Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multicenter Retrospective Review. *The Oncologist*,

- 26, 950-955. <https://doi.org/10.1002/onco.13923>
- [21] Thomas, K., Voros, B.A., Meadows-Taylor, M., Smeltzer, M.P., Griffin, R., Boudreaux, J.P., *et al.* (2020) Outcomes of Capecitabine and Temozolomide (CAPTEM) in Advanced Neuroendocrine Neoplasms (NENs). *Cancers*, **12**, Article 206. <https://doi.org/10.3390/cancers12010206>
- [22] Sansovini, M., Severi, S., Ambrosetti, A., Monti, M., Nanni, O., Sarnelli, A., *et al.* (2013) Treatment with the Radio-labelled Somatostatin Analog 177lu-Dotatate for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, **97**, 347-354. <https://doi.org/10.1159/000348394>
- [23] Sabet, A., Dautzenberg, K., Haslerud, T., Aouf, A., Sabet, A., Simon, B., *et al.* (2015) Specific Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177lu-Octreotate in Advanced Neuroendocrine Tumours of the Small Intestine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **42**, 1238-1246. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3041-6>
- [24] Lu, M., Zhang, P., Zhang, Y., Li, Z., Gong, J., Li, J., *et al.* (2020) Efficacy, Safety, and Biomarkers of Toripalimab in Patients with Recurrent or Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multiple-Center Phase IB Trial. *Clinical Cancer Research*, **26**, 2337-2345. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-4000>
- [25] Patel, S.P., Othus, M., Chae, Y.K., Giles, F.J., Hansel, D.E., Singh, P.P., *et al.* (2020) 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. *Clinical Cancer Research*, **26**, 2290-2296. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3356>
- [26] Yao, J.C., Shah, M.H., Ito, T., Bohas, C.L., Wolin, E.M., Van Cutsem, E., *et al.* (2011) Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*, **364**, 514-523. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009290>
- [27] Xu, J., Shen, L., Bai, C., Wang, W., Li, J., Yu, X., *et al.* (2020) Surufatinib in Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumours (SANET-P): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 1489-1499. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30493-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30493-9)
- [28] Xu, J., Shen, L., Zhou, Z., Li, J., Bai, C., Chi, Y., *et al.* (2020) Surufatinib in Advanced Extrapancreatic Neuroendocrine Tumours (SANET-EP): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 1500-1512. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30496-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30496-4)