

胰腺神经内分泌肿瘤转化治疗进展

邓小巍 邵成浩



作者简介:邵成浩,主任医师,教授,博士研究生导师。现任海军军医大学第二附属医院胰胆外科主任。兼任中华医学会外科学分会胰腺外科学组委员,中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会副主任委员,中国抗癌协会胰腺癌专业委员会副主任委员、神经内分泌肿瘤学组组长,中国医师协会外科分会胆道外科医师专业委员会常务委员、机器人外科医师委员会委员,上海市抗癌协会胰腺癌专业委员会副主任委员,上海市医学会外科学分会委员、普通外科专业委员会胆道外科学组副组长。曾获 2021 第五届人民名医盛典(原国之名医盛典)“人民名医·优秀风范”荣誉称号。

【摘要】 神经内分泌肿瘤(NENs)是异质性肿瘤,起源于胃肠胰的神经内分泌肿瘤可细分为高分化的神经内分泌肿瘤和神经内分泌癌,其中高分化的神经内分泌肿瘤可以根据 Ki-67 指数细分为 NET G1、G2 和 NET G3,根据其是否有激素分泌功能分为功能性以及非功能性肿瘤,其中大部分为非功能性肿瘤,所以通常起病隐匿,很多患者发现时已存在局部进展和(或)远处转移,转化治疗对于晚期神经内分泌肿瘤患者具有重要意义。本文根据晚期肿瘤不同的生物学行为,总结目前常用的转化治疗方法。根据不同肿瘤的特点,合理设计患者的治疗方式,必要时进行药物联合治疗达到精准化、个性化治疗。

【关键词】 神经内分泌肿瘤; 神经内分泌癌; 转化治疗; 术前治疗

Progress in transformation therapy for pancreatic neuroendocrine neoplasms Deng Xiaowei, Shao Chenghao. Department of Pancreatic-biliary Surgery, Changzheng Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Shao Chenghao, Email: shaochenghao@smmu.edu.cn

【Abstract】 Neuroendocrine neoplasms (NENs) are heterogeneous neoplasms. NENs arising from the stomach, bowel and pancreas can be divided into high-differentiated neuroendocrine tumors (NET) and neuroendocrine carcinoma, among which high-differentiated NET can be subdivided into NET G1, G2 and NET G3 according to Ki-67 index, and classified into functional NET and non-functional NET according to the function of hormone secretion. NF-NET is the dominant type, manifested with elusive onset. Many patients have local progression and/or distant metastasis upon diagnosis. Transformation therapy is of significance for patients with advanced NET. In this article, common transformation therapies were summarized based on different biological behaviors of advanced tumors. According to the characteristics of different types of tumors, appropriate treatment approaches were determined. Drug combination therapy

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.04.003

作者单位: 200003 上海市海军军医大学附属长征医院胰胆外科

通信作者: 邵成浩, Email: shaochenghao@smmu.edu.cn

should be carried out to achieve precise and individualized treatment when necessary.

【Key words】 Neuroendocrine tumor; Neuroendocrine carcinoma; Transformation therapy; Preoperative treatment

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是异质性肿瘤,起源于胃肠胰的神经内分泌肿瘤可细分为高分化神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 和神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC),其中 NET 可以根据 Ki-67 指数细分为 NET G1、G2 和 NET G3,通常 Ki-67 指数越高肿瘤生物学行为越差,也被认为是不同化疗方案敏感性的预测指标^[1-3]。根据其是否有激素分泌功能分为功能性 (functional neuroendocrine tumor, F-NET) 以及非功能性 (non-functional neuroendocrine tumor, NF-NET) 肿瘤,其中大部分为 NF-NET,所以通常起病隐匿,很多患者发现时已存在局部进展和 (或) 远处转移。这时首先需要进行转化治疗,待患者肿瘤降级降期后行根治性手术^[4]。

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor, pNET) 由于其位置与血供的特殊性,经常出现局部进展或远处转移的情况。局部进展期 pNET 的定义沿用了美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南中胰腺导管腺癌的可切除性定义:肿瘤包裹肠系膜上动脉或腹腔动脉的一半以上;胰体或胰尾部的癌症已生长至腹腔动脉或腹主动脉;由于肿瘤生长或静脉阻塞,肠系膜上静脉或门静脉无法修复的情况被认为是不可切除。根据 Shi 和 Zhou^[5] 的回顾性分析,纳入 2 303 例患者中 1 008 例 (43.8%) 患者存在远处转移,肝脏是最常见的转移部位。

目前转化治疗对 pNET 的作用方式主要有两种:第一种主要指药物治疗,包括生长抑素类似物 (somatostatin analogue, SSA)、舒尼替尼、索凡替尼、依维莫司等靶向治疗^[6]、免疫治疗、链脲霉素 + 氟尿嘧啶化疗 (STZ/5-FU)^[7]、卡培他滨 + 替莫唑胺 (CAPTEM)^[8]、以铂类为基础的化疗如 FOLFOX、干扰素等^[9],这类治疗的目的是抑制肿瘤生长,通常有较长的中位生存期。第二种核素治疗,主要指肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT),也包括局部放疗,这类治疗的目的是缩小杀伤肿瘤细胞,通常客观反应率

较高^[10-11]。本文着重根据肿瘤的分级分期和生物学行为,总结常见的转化治疗方式和效果。

一、局部进展期 pNET 肿瘤转化治疗

1. SSA 对局部进展期 G1、G2 有较好的疗效: pNET 局部进展期通常定义为无论肿瘤大小,侵犯超过 180° 腹腔干、肠系膜上动脉或肝总动脉或由于肿瘤生长或静脉阻塞肠系膜上静脉或门静脉^[12]。由于大部分 pNET G1、G2 生物学行为相对良好,侵犯周围脏器的情况相对少见,与血管的关系也通常表现为压迫而非侵犯。仅当肿瘤分级较高、分化不良时,部分患者才表现为局部晚期肿瘤并侵犯周围器官或邻近血管^[12-13]。目前高分化 pNET 研究已较为深入,其特征是生长抑素受体的高密度表达,生长抑素受体与细胞增殖和蛋白质合成有关,并调节激素分泌^[14]。对于局部进展期 pNET G1、G2 仍建议优先使用 SSA,尽管有时单用 SSA 通常不能使肿瘤缩小,必要时可加用 PRRT^[15]、靶向治疗或 CAPTEM 方案化疗等治疗方案^[16-19]。部分研究提出干扰素也具有一定杀伤肿瘤细胞的作用,但目前单独使用干扰素的研究相对较少,目前仅证实在功能性肿瘤中联合 SSA 有可观的疗效^[9,19]。此外联合使用术前放化疗对 SSA 不敏感的肿瘤似乎具有较好的效果^[20-22]。在既往病案报道中,部分 NET G2 对生长抑素类似物反应性较差,但同时接受卡培他滨 + 奥沙利铂和影像引导放射治疗 (image guided radiotherapy, IGRT) 反应性较好,并最终获得手术机会^[23]。

2. 靶向治疗和 PRRT 在局部进展期高分化 G3 中有较高反应率:高分化 pNET G3 是 WHO 最新从胰腺神经内分泌癌中独立出来的,具有类似于 NET G1、G2 的基因表达,通常也会表达生长抑素受体。但 NET G3 生物学行为差异很大:生物学行为较好的 NET G3 (通常 Ki-67 在 10%~40%) 治疗可以参考 G1、G2 优先使用 SSA 和 (或) 靶向药物^[20]。生物学行为较差的肿瘤通常具有更高的侵袭性,有时会伴有腹腔干及肠系膜上动脉受累,并较早出现肝转移^[24-25]。目前对于局部进展期高分化 NET G3

建议术前进行足量转化治疗,之后再根据是否有手术机会行根治性手术,且通常需要淋巴结清扫。SSA 虽然理论上对生长抑素受体阳性的肿瘤应有较好的控制作用,但临床上效果并不令人满意,尤其是对生物学行为较差的肿瘤,这可能与 SSA 更倾向于稳定肿瘤抑制分泌相关,虽然这对于功能性肿瘤有很重要的意义,但这并不能缩小肿瘤;相比之下 PRRT 缩小肿瘤的效果似乎更优于 SSA^[15]。由于 DAXX/ATRX、MEN1 和 mTOR 通路基因在 NET G3 中经常发生突变,舒尼替尼、索凡替尼等靶向药物通常是有效的,对于 F-pNETs 依维莫司似乎在较好的控制症状的同时抑制肿瘤生长方面具有一定优势,但并不能显著缩小肿瘤,通常需要与其他药物联合使用^[15]。免疫治疗目前不建议盲目使用,虽然有报道认为高级别肿瘤对免疫治疗的应答率较低级别略高,但仍然只有部分具有特定突变的患者能够获益^[26-27],高级别 NET 在一线治疗效果一般时进行基因检测寻找合适的免疫治疗靶点似乎是合理的。

3. 细胞毒化疗是局部进展期低分化 pNEC 的优先选择:低分化 pNEC 通常存在 TP53、RB1 和 SMAD4 中的突变,从突变分子的角度更类似于导管腺癌,因此其生物学行为通常很差,发现时已失去了手术机会,通常只有引起消化道梗阻或出血时才会考虑姑息性手术;细胞毒性化疗是低分化 NEC 患者的标准疗法。基于铂的化疗被广泛认为是低分化 NEC 患者的标准初始治疗^[28],标准的 EP 方案包括铂类药物(如顺铂或卡铂)和拓扑异构酶抑制剂(如依托泊苷)。而二线治疗的可能选择包括替莫唑胺、伊立替康或奥沙利铂为基础的方案,但仍缺乏最有效的后续治疗方案的证据^[29]。Zhu 等^[30]在两例晚期 NEC 患者中尝试使用了 FOLFIRINOX 方案化疗,获得了良好的控制率。但由于 NEC 肿瘤本身的异质性以及目前缺乏公认的治疗方案,对 NEC 的治疗仍然处在摸索中,虽然低发病率限制了完整的随机对照试验,但这为临床医师提供了一种思路,似乎针对导管腺癌的化疗方案可以尝试用于 NEC 患者。此外最新研究表明:当一线治疗失败后可尝试 PD-1 和(或)PD-L1 抑制剂联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抑制剂能够在特定的 pNEC 患者中缩小肿瘤,但中位生存期改变并不明显^[27]。

二、远处转移期肿瘤的转化治疗

1. 远处转移期 G1、G2 首选 SSA,必要时联合其他治疗方案:对于 pNETs 而言,肝脏是最常见的转移部位,罕见部位转移(如骨转移、肺转移)也偶有发生。根据肝转移灶的范围和数量分为 I 型(单发转移)、II 型(主要转移灶伴部分卫星灶)、III 型(弥漫性转移)^[25]。根据肝转移的性质以及肿瘤的功能性,通常有不同的治疗方法:I 型肝转移的患者通常一期行肿瘤原发灶根治性切除+肝部分切除,根据肿瘤的生物性质进行适当的淋巴结清扫,通常可达到治愈目的。II 型肝转移时通常需要严格评估患者剩余肝脏能否满足代谢需要,寻找行根治性手术的机会,对于功能性肿瘤可以适当放宽手术指征,若能够切除 70% 以上的肿瘤也能够获益。必要时使用介入治疗能够取得较好的效果^[25]。对于弥漫性肝转移 III 型往往已失去手术机会,由于 NET G1、G2 分化较好,恶性程度不高,SSA 既能抑制肿瘤生长,又能控制激素症状,应作为远处转移期患者的首选^[31];效果不佳时可以联用依维莫司为代表的靶向治疗以及 CAPTEM 为代表的化疗方案^[32-33]。有报道认为 SSA 联合依维莫司+放射栓塞术的安全性是可接受的,可作为 NET G1、G2 肝转移相对激进的治疗选择^[34-35]。欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)指南中认为 PRRT 的安全性较好,当上述治疗效果一般或肝转移灶弥漫不适合介入时 PRRT 可作为 NET G1、G2 患者的第二选择^[14,36-37]。

2. 远处转移期高分化 G3 优先考虑化疗:转移性高分化 pNET G3 的生物学行为相对较差,发现远处转移后通常化疗是优先考虑的转化治疗方案,目前 CAPTEM 和 FOLFOX 方案相对常用^[38]。ENETS 指南中认为, CAPTEM 方案和 FOLFOX 方案都能够提供可观的反应率,且 CAPTEM 方案在无进展生存期更有优势。EP 方案存在较大争议,主要是由于高分化 pNET G3 在分子表型上更接近 G1、G2 而非导管腺癌, p53、KRAS 等关键基因并未发生突变^[39-40]。靶向治疗和免疫治疗在高分化 G3 患者中也有可观的反应率,对特定一类患者能够较好的抑制肿瘤生长^[41-42]。虽然大部分高分化 NET G3 仍能表达生长抑素受体,但仅用生长抑素类似物控制肿瘤效果并不尽如人意,这可能与肿瘤生长抑素受体表达程度降低或肿瘤生长速度较快,

不足以抑制其生长相关。临床上使用生长抑素类似物治疗时应当引起高度注意。

3. 远处转移期低分化 pNEC 通常认为预后不佳: 由于低分化 pNEC 的不良生物学行为, 通常已失去根治性手术机会, 治疗方式与局部进展期基本类似, 但效果都较为有限。这一类患者预后很差, 目前尚未找到更好的治疗方法。

三、小结

由于高分化 pNET 生物学相对良好, 追求根治性切除成为治疗 pNET 患者的理想手段, 然而对于进展期或转移性患者, 只有先进行合适且足量的转化治疗将肿瘤进行降期才能争取手术机会。但转化治疗同新辅助化疗有着类似的缺点: 首先, 追求足量的转化治疗需要一定周期, 在这段时间中肿瘤具有进展的可能, 部分 G1、G2 患者可能会进展为侵袭性更高的肿瘤, 这对于患者的预后具有不良影响^[43]; 其次, 转化治疗特别是细胞毒化疗或放射性治疗, 对于机体的毒副作用较大, 部分全身并发症 (例如严重的肺纤维化、心脏毒性以及骨髓毒性等) 可能会导致患者对手术和麻醉无法耐受。因此如何实现精准化、个性化是目前转化治疗或新辅助治疗的重要问题。

对于生物学行为较好的高分化 pNET G1、G2, 优先使用 SSA, 对血供丰富的患者可以使用靶向治疗, 必要时加用 PRRT。若肿瘤短期进展较快迫切需要为手术创造条件也可以使用 CAPTEM 方案化疗。生物学行为良好的 pNET G3 可优先考虑靶向治疗或 PRRT, 然而生物学行为较差的 pNET G3 需要考虑 CAPTEM 方案化疗。对于低分化 NEC 推荐以 EP 和 IP 方案为代表的全身化疗作为一线方案, 效果不佳时可以尝试使用针对胰腺癌的化疗方案。

总之, 不同种类治疗药物的联合治疗是否会提供额外的临床益处仍存在争议^[34,44]。这提示研究者应当尽可能完善大样本的临床试验数据, 并根据患者肿瘤的功能状态、药物的副反应、与患者自身是否有其他合并症将临床患者进一步区分, 充分获得临床试验证据, 据此合理设计患者的治疗方式, 必要时进行药物联合治疗达到精准化、个性化治疗。

参考文献

- 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.
- Shyr BS, Shyr BU, Chen SC, et al. Impact of tumor grade on pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(12):2659-2663.
- Donadio MD, Brito ÂB, Riechelmann RP. A systematic review of therapeutic strategies in gastroenteropancreatic grade 3 neuroendocrine tumors[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359231156218.
- Das S, Pineda G, Goff L, et al. The eye of the beholder: orbital metastases from midgut neuroendocrine tumors, a two institution experience[J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1):47.
- Shi M, Zhou B. Clinical characteristics and prognostic factors of early-onset pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Cancer Control*, 2021, 28: 1073274820986827.
- Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Science*, 2011, 331(6021):1199-1203.
- Reher D, Fehrenbach U, Kayser A, et al. Localization defines streptozotocin/5-FU response in primary pancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(6):595-605.
- Lu Y, Zhao Z, Wang J, et al. Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(41):e12784.
- Walter MA, Nesti C, Spanjol M, et al. Treatment for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumours: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11):CD013700.
- Kulke MH. Systemic therapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Semin Oncol*, 2013, 40(1):75-83.
- Lee L, Ramos-Alvarez I, Jensen RT. Predictive factors for resistant disease with medical/radiologic/liver-directed anti-tumor treatments in patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms: recent advances and controversies[J]. *Cancers*, 2022, 14(5):1250.
- Li AY, Visser BC, Dua MM. Surgical indications and outcomes of resection for pancreatic neuroendocrine tumors with vascular involvement[J]. *Cancers*, 2022, 14(9):2312.
- Parghane RV, Bhandare M, Chaudhari V, et al. Surgical feasibility, determinants, and overall efficacy of neoadjuvant 177Lu-DOTATATE PRRT for locally advanced unresectable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(11):1558-1563.
- Cives M, Strosberg J. Treatment strategies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(3):14.
- 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.
- Chou WC, Lin PH, Yeh YC, et al. Genes involved in angiogenesis and mTOR pathways are frequently mutated in Asian patients with pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(12):1523-1532.
- 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.
- [18] Al-Toubah T, Pelle E, Valone T, et al. Efficacy and toxicity analysis of capecitabine and temozolomide in neuroendocrine neoplasms[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 20(1):29-36.
- [19] Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 172-185.
- [20] Wang W, Zhang Y, Peng Y, et al. A ki-67 index to predict treatment response to the capecitabine/temozolomide regimen in neuroendocrine neoplasms: a retrospective multicenter study[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(8):752-763.
- [21] Arrivi G, Verrico M, Roberto M, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) in advanced neuroendocrine neoplasms (NENs): a systematic review and pooled analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 3507-3523.
- [22] Urso L, Nieri A, Rambaldi I, et al. Radioligand therapy (RLT) as neoadjuvant treatment for inoperable pancreatic neuroendocrine tumors: a literature review[J]. *Endocrine*, 2022, 78(2):255-261.
- [23] Tu KY, Huang YS, Lau J, et al. Adaptive Tomotherapy for locally advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumor: case report and literature review[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1045752.
- [24] Luo G, Javed A, Strosberg JR, et al. Modified staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American joint committee on cancer and European neuroendocrine tumor society systems[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(3):274-280.
- [25] Frey S, Mirallié E, Le Bras M, et al. What are the place and modalities of surgical management for pancreatic neuroendocrine neoplasms? a narrative review[J]. *Cancers*, 2021, 13(23):5954.
- [26] Fazio N. Neuroendocrine tumors resistant to mammalian target of rapamycin inhibitors: a difficult conversion from biology to the clinic[J]. *World J Clin Oncol*, 2015, 6(6):194-197.
- [27] 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.
- [28] Sorbye H, Grande E, Pavel M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma[J]. *J Neuroendocrinol*, 2023, 35(3):e13249.
- [29] Douangprachanh S, Joo HJ, Park HM, et al. Capecitabine and temozolomide for metastatic intermediate to high-grade pancreatic neuroendocrine neoplasm: a single center experience[J]. *Korean J Intern Med*, 2022, 37(6):1216-1222.
- [30] Zhu J, Strosberg JR, Dropkin E, et al. Treatment of high-grade metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma with FOLFIRINOX[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(2):166-169.
- [31] Crook C, Zhang YH, Li D. Pharmacotherapeutic management of well-differentiated neuroendocrine tumors in older patients: current status and potential therapies[J]. *Drugs Aging*, 2022, 39(4):257-269.
- [32] Chatzellis E, Angelousi A, Daskalakis K, et al. Activity and safety of standard and prolonged capecitabine/temozolomide administration in patients with advanced neuroendocrine neoplasms[J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(4):333-345.
- [33] Lee L, Ito T, Jensen RT. Everolimus in the treatment of neuroendocrine tumors: efficacy, side-effects, resistance, and factors affecting its place in the treatment sequence[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(8):909-928.
- [34] Kim HS, Shaib WL, Zhang C, et al. Phase 1b study of pasireotide, everolimus, and selective internal radioembolization therapy for unresectable neuroendocrine tumors with hepatic metastases[J]. *Cancer*, 2018, 124(9):1992-2000.
- [35] Jia Z, Wang W. Yttrium-90 radioembolization for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumor: a systematic review[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 100:23-29.
- [36] Satapathy S, Mittal BR, Sood A, et al. 177Lu-DOTATATE plus radiosensitizing capecitabine versus octreotide long-acting release as first-line systemic therapy in advanced grade 1 or 2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a single-institution experience[J]. *JCO Glob Oncol*, 2021, 7:1167-1175.
- [37] 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/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2023, 12(1):6-10.
- [38] Zappi A, Persano I, Galvani L, et al. Chemotherapy in well differentiated neuroendocrine tumors (NET) G1, G2, and G3: a narrative review[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2):717.
- [39] Raj N, Valentino E, Capanu M, et al. Treatment response and outcomes of grade 3 pancreatic neuroendocrine neoplasms based on morphology: well differentiated versus poorly differentiated[J]. *Pancreas*, 2017, 46(3):296-301.
- [40] Eads JR, Catalano PJ, Fisher GA, et al. Randomized phase II study of platinum and etoposide (EP) versus temozolomide and capecitabine (CAPTEM) in patients (pts) with advanced G3 non-small cell gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEPNENs): ECOG-ACRIN EA2142[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16 Suppl):4020.
- [41] Mizuno Y, Kudo A, Akashi T, et al. Sunitinib shrinks NET-G3 pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(6):1155-1163.
- [42] Panzuto F, Rinzivillo M, Spada F, et al. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3[J]. *Pancreas*, 2017, 46(3):302-305.
- [43] Zhou Y, Liu S, Liu C, et al. Single-cell RNA sequencing reveals spatiotemporal heterogeneity and malignant progression in pancreatic neuroendocrine tumor[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14):3760-3775.
- [44] 梅文通, 李非. 胰腺神经内分泌肿瘤手术治疗的研究现状[J]. *中华普通外科杂志*, 2022, 37(11):867-870.

(收稿日期: 2024-02-16)

(本文编辑: 谢汝莹)