

胰腺神经内分泌肿瘤新辅助治疗研究进展

李永政 孟煜凡 樊知遥 展翰翔



作者简介:展翰翔,主任医师、教授、博士研究生导师,泰山学者青年专家,首批齐鲁卫生与健康杰出青年人才,山东大学齐鲁医院杰青人才。现任山东大学齐鲁医院胰腺外科副主任,医院临床技能培训中心主任。擅长胰腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤、梗阻性黄疸、胰腺囊性肿瘤等疾病的诊断与微创手术治疗。研究方向:胰腺癌及胰腺神经内分泌肿瘤的临床与基础研究,主要关注胰腺癌肿瘤微环境调控胰腺癌转移及化疗耐药的分子机制、肥胖在胰腺癌和胰腺神经内分泌肿瘤发生演进中的作用及机制研究、胰腺癌外科治疗和转化治疗。兼任中国医师协会、山东省医学会、山东省研究型医院协会等多个学术组织主任委员、副主任委员或秘书等。主持国家自然科学基金面上项目等各类科研课题 8 项,以第一作者或通信作者发表论文 60 余篇,其中国际高水平期刊论文 37 篇,参编译著 3 部。

【摘要】 胰腺神经内分泌肿瘤(pNENs)是一种高度异质性的肿瘤,手术是唯一可能治愈 pNENs 的治疗方案,新辅助治疗的开展使部分局部晚期或肝转移患者能够获得再次手术的机会。pNENs 新辅助治疗方案主要包括化疗、靶向治疗、生长抑素类似物、肽受体-放射性核素治疗等。在化疗中,CAPTEM 方案和基于铂类为主的化疗方案较为常用。生长抑素类似物及肽受体-放射性核素治疗多用于高表达生长抑素受体的个体,靶向治疗主要应用于局部晚期的高分化 pNENs。以上治疗方案可以单独应用,也可联用以增强疗效。在治疗方案的选择上,目前尚缺乏高级别循证医学证据,各方案间疗效的比较也缺乏系统性的评价。

【关键词】 胰腺神经内分泌肿瘤; 新辅助治疗; 化疗; 靶向治疗; 生长抑素类似物; 肽受体-放射性核素治疗

Research progress in neoadjuvant therapy for pancreatic neuroendocrine neoplasms Li Yongzheng, Meng Yufan, Fan Zhiyao, Zhan Hanxiang. Department of Hepatobiliary Surgery, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: Zhan Hanxiang, Email: zhanhanxiang@hotmail.com

【Abstract】 Pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs) is a category of highly heterogeneous tumors. Surgery is the only treatment option that offers the potential to cure pNENs. Neoadjuvant therapy enables patients with locally advanced pNENs or liver metastases to obtain the chance of reoperation. Neoadjuvant therapies for pNENs mainly include chemotherapy, targeted therapy, somatostatin analogues,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.04.007

基金项目: 国家自然科学基金(81972274, 81702365); 山东省自然科学基金(ZR2021LSW004, ZR2017MH090); 泰山学者青年专家项目(tsqn202103172); 山东大学临床研究项目(2020SDUCRCC016)

作者单位: 250012 济南,山东大学齐鲁医院胰腺外科

通信作者: 展翰翔, Email: zhanhanxiang@hotmail.com

and peptide receptor-radionuclide therapy, etc. CAPTEM regimen and platinum-based chemotherapy regimen are commonly used in chemotherapy. Somatostatin analogues and peptide receptor-radionuclide therapy are primarily given for individuals with high expression of somatostatin receptor. Targeted therapy is mainly delivered for locally advanced well-differentiated pNENs. These regimens can be adopted alone or combined to enhance clinical efficacy. At present, high-level evidence-based medicine evidence is lacking in the selection of treatment regimens, and systematic evaluation is also lacking in comparison of the clinical efficacy among different protocols.

【Key words】 Pancreatic neuroendocrine neoplasms; Neoadjuvant therapy; Chemotherapy; Targeted therapy; Somatostatin analogues; Peptide receptor-radionuclide therapy

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs) 发病率较低, 约占所有胰腺肿瘤的 2%~5%, 但随着临床医师对其认识的不断加深以及断层成像技术的普及, 其检出率逐年增加, 已经严重影响到人民群众的生命健康及生活质量^[1-3]。根据细胞的分化程度, pNENs 可以分为高分化的胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs) 和低分化的胰腺神经内分泌癌 (pancreatic neuroendocrine carcinoma, pNEC); 又根据 Ki-67 指数和核分裂像的多少, WHO 将 pNETs 分为低级别神经内分泌肿瘤 G1、G2 级和高级别神经内分泌肿瘤 G3 级^[4-5]。pNENs 是一种高度异质性的疾病, 多数 pNENs 为分化良好的 pNET, 少数为低分化的 pNEC, 其治疗方案多样, 主要包括手术治疗、药物治疗 (生长抑素类、靶向治疗、化疗等) 及核素治疗^[6-7]。其中, 根治性手术治疗是唯一可能治愈 pNENs 的方法。然而, 由于 70%~75% 的 pNENs 为无功能性胰腺神经内分泌肿瘤, 疾病早期缺乏特异性的临床症状, 大多数患者仅在肿瘤压迫或侵犯周围脏器时才进行诊治, 此时超过 60% 的患者已处于局部晚期或发生了远处转移, 单纯手术治疗效果有限, 甚至无法行根治性手术切除^[8-9]。对于局部进展或远处转移的患者, 手术治疗或介入治疗可延长 pNENs 患者的生存时间, 但有研究表明, 对于局部进展或者已发生远处转移的患者, 在新辅助治疗基础上联合手术的方案治疗效果优于单纯手术治疗^[10]。然而目前的相关研究异质性较大, 对新辅助治疗方案的选择及疗效仍缺乏系统性的评价^[11-12]。笔者通过查阅国内外相关文献, 对 pNENs 新辅助治疗的研究进展进行全面回顾, 旨在为临床个体化治疗提供参考。

一、生长抑素类似物

超过 80% 的高分化 pNETs 都表达生长抑素受

体 (somatostatin receptors, SSTRs), 生长抑素类似物 (somatostatin analogs, SSAs) 与 SSTRs 具有很高的亲和力, 可阻止 pNETs 激素分泌亢进引起的症状^[1], 因此, SSAs 推荐作为 NET G1/G2 的一线治疗方案^[13]。除此之外, SSAs 还具有部分抗肿瘤增殖活性, 能够控制疾病的进展, 约 50% 的患者在影像学上能够达到疾病稳定状态^[14]。在一项 III 期临床试验中, Caplin 等^[15]发现兰瑞肽能明显改善转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤的无进展生存期。欧洲神经内分泌肿瘤学会 (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) 指南推荐兰瑞肽优先与奥曲肽应用于 pNETs 的治疗。笔者通过检索相关文献, 并未发现奥曲肽与兰瑞肽在 pNETs 治疗中的前瞻性研究, 其疗效的评估仍需进一步的探索。

二、靶向治疗

靶向治疗药物主要被批准用于局部晚期高分化 pNETs 的治疗, 临床上应用最为广泛的是舒尼替尼和依维莫司^[13]。高分化 pNETs 血管化程度高, 高表达血管内皮生长因子、血小板源性生长因子等血管活性因子, 而舒尼替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂, 能够有效抑制肿瘤血管生成, 缓解疾病进展^[13, 16]。在一项 III 期临床实验中, Raymond 等^[17]发现舒尼替尼能明显改善高分化 pNETs 患者的客观缓解率、无进展生存期以及总生存期。依维莫司是雷帕霉素的衍生物, 能够抑制雷帕霉素受体 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 进而抑制 mTOR 介导的肿瘤增长以及血管生成因子的合成和释放^[8]。早在 2011 年 Yao 等^[18]的 III 期临床试验证实依维莫司能够使 64.4% 的进展期 pNETs 肿瘤缩小, 而安慰剂组仅有 20.6%, 同时, 相比于安慰剂组, 应用依维莫司能明显提高患者的无进展生存期。然而, 在治疗过程中, 肿瘤耐药的产生影响其临床疗效以及转化效率, 这可能与 mTOR 通路中的

部分信号的异常表达相关。Mpilla 等^[19]研究发现,抑制 mTOR 调节因子 PAK4 和 NAMPT 能够增加 pNETs 对依维莫司治疗的敏感性。Vitali 等^[20]通过体外实验发现,依维莫司与二甲双胍联用能够共同抑制 mTOR 通路,抑制 pNETs 细胞系的增殖。Kurita 等^[21]回顾性研究也发现,依维莫司联合二甲双胍是进展期 pNENs 的有效治疗方案 ($HR=0.29$, $P=0.044$)。Daskalakis 等^[22]设计了一项回顾性研究,以探究依维莫司及舒尼替尼的疗效,研究共纳入了 92 例高分化神经内分泌肿瘤患者(其中包括 57 例 pNENs 患者),研究发现依维莫司组的客观缓解率明显高于舒尼替尼组(87.67% 比 63.16%, $P=0.0012$),且依维莫司组拥有更长的无进展生存期(31 个月比 9 个月, $P<0.001$)。尽管研究提示依维莫司疗效更好,但该研究中舒尼替尼组仅为 19 例,且约 50% 的患者在治疗前接受了化疗,这与依维莫司组差异有统计学意义 ($P=0.012$),因此研究结果存在偏倚,目前尚无两者疗效评估的高质量前瞻性研究。在 Walter 等^[23]的一项网状 Meta 分析中发现,除单独应用靶向治疗药物外,靶向治疗与 SSAs 的联合应用(如依维莫司+SSAs、贝伐单抗+SSAs 等)均可改善患者的无进展生存期。对于靶向治疗在 pNETs 新辅助治疗中的应用, Murase 等^[24]研究发现,接受舒尼替尼治疗后,16.04% (17/106) 的患者再次接受了根治性手术,13.21% (14/106) 的患者接受了姑息性减瘤手术,然而,该研究并未系统性描述靶向治疗对进展期 pNETs 肿瘤的治疗反应。除此之外,目前尚未发现其他靶向治疗在 pNETs 新辅助治疗中的相关研究。

三、化疗

1. 高级别 pNETs: pNETs G3 与 pNEC 可以统称为高级别胰腺神经内分泌肿瘤,对于此部分肿瘤,细胞毒性化疗药是目前首选的全身治疗方案^[25]。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)推荐铂类为基础的化疗应用于 pNEC 的减瘤治疗中,并将依托泊苷联合卡铂或顺铂作为 pNEC 的一线化疗方案^[26]。在一项针对进展期 pNEC 的 III 期临床试验中,研究者发现依托泊苷+顺铂方案及伊立替康+顺铂方案均能改善患者的预后,其中位生存期分别达 12.5 个月和 10.9 个月^[27]。然而,此项临床试验仅关注了化疗对进展期 pNEC 患者预后的影响及其导致的临床不良

反应,而并未关注肿瘤对化疗的反映情况以及转化率。Li 等^[28]报道了 1 例应用依托泊苷+顺铂方案成功降期并实施手术的 pNEC 病例,经过 6 个周期的新辅助化疗后,肿瘤达到部分反应状态,最终实施了根治性手术,在术后 8 个月的随访期中,未见疾病复发。而对于顺铂治疗反应不佳的晚期 pNETs 患者,应用基于奥沙利铂的化疗方案可能具有更好的治疗反应。Spada 等^[29]回顾性研究发现,基于奥沙利铂的化疗方案的客观缓解率为 80%,无进展生存期为 8 个月,其中,在进展期 pNET 中,基于奥沙利铂的 XELOX 方案和 FOLFOX 方案均显示出较好的治疗反应,其客观缓解率分别为 58% 和 25%。然而,由于 pNETs 异质性高,开展新辅助治疗的系统性研究存在很多困难。笔者通过检索现有数据库,对于高级别 pNETs 新辅助化疗的转化效果仍缺乏系统性的研究,在新辅助治疗药物选择方面,各中心仍未达成共识,因此,开展多中心、前瞻性的研究是十分有必要的。

2. 低级别 pNETs: 对于进展期或发生转移的 pNETs,新辅助化疗的目标主要是减少肿瘤细胞的数量,而由于低级别 pNETs 多表现出惰性生长的特征,因此,分化程度高的 pNETs G1 和 G2 级并不是铂类药物的理想靶标。在低级别 pNETs 新辅助化疗方面,应用最为广泛的是基于链脲佐菌素或替莫唑胺等烷化剂为基础的化疗方案。

链脲佐菌素对胰岛 β 细胞具有选择性毒性作用,与氟尿嘧啶联用可以增强其抗肿瘤活性^[30]。目前,由氟尿嘧啶、阿霉素、链脲佐菌素组成的 FAS 方案在 pNETs 新辅助治疗中的研究最为广泛。Prakash 等^[31]回顾性研究了 29 例 pNETs 患者,在经过 2~15 周期的 FAS 化疗方案治疗后,2 例患者达到了部分缓解状态,26 例患者处于疾病稳定状态,仅 1 例患者出现了疾病的进展,最终,经过新辅助化疗,14 例患者成功的接受了手术治疗,其中 R0 切除率为 64.29% (9/14)。该研究提示 FAS 新辅助化疗方案在肿瘤反应及肿瘤降期中具有一定的作用,能够使部分患者获得根治性手术切除的机会,但是缺乏不同化疗方案或非新辅助治疗组的对照,对 FAS 化疗方案的有效性缺乏直观的认识。而 Cloyd 等^[10]对 67 例发生肝转移的 pNETs 患者进行回顾性研究,其中 27 例患者进行了 FAS 方案的新辅助化疗,其余 40 例患者直接进行了手术治疗,

应用 FAS 新辅助化疗后, 62.96% (17/27) 的患者达到了部分缓解状态, 具有良好的治疗反应。然而, 新辅助化疗组 R0 切除率为 70.37% (19/27), 直接手术组 R0 切除率高达 82.50% (31/40), 且两组的长期预后差异无统计学意义^[10]。尽管该研究提示相比于直接手术患者, 新辅助化疗未发现明显的优势, 但这可能与两组间纳入病例临床特征的异质性较大相关, 新辅助治疗组在肿瘤大小、分级以及淋巴结转移情况中明显更差^[10]。

替莫唑胺作用比较温和, 副作用较少, 主要的副作用为血小板的减少, 其在胶质母细胞瘤的治疗中被广泛应用, 可以通过 RTK-RAS-PI3K 信号通路、P53 信号通路以及 RB 信号通路来抑制肿瘤细胞的增殖和血管的生成^[15,32]。在 pNETs 中, 替莫唑胺也发挥着很强的抗肿瘤作用。有研究报道, 替莫唑胺单药对于晚期 NETs 具有抗肿瘤活性, 肿瘤的客观缓解率达 14%^[33]。相比于替莫唑胺单药治疗, 卡培他滨+替莫唑胺 (CAPTEM) 的联合化疗方案应用更为广泛。Squires 等^[34]对 30 例局部晚期或已发生肝转移的 pNETs 患者研究发现, 应用 CAPTEM 新辅助化疗方案的客观缓解率为 43.33% (13/30), 而疾病控制率高达 96.67% (29/30), 经过转化治疗后, 26 例患者 (86.67%) 接受了手术治疗, R0 切除率达 61.54% (16/26), 5 年生存率达 63%。尽管 CAPTEM 方案报道更多, 但相比于替莫唑胺单药, 联合用药尚未发现显著性的优势。最近, 在一项随机对照临床试验中, Kunz 等^[35]比较了替莫唑胺单药与 CAPTEM 在进展期 pNETs 中的疗效, CAPTEM 组的无进展生存期更长 (22.7 个月比 14.4 个月, $P=0.022$), 但 CAPTEM 组总生存期与替莫唑胺单药组差异无统计学意义 (58.7 个月比 53.8 个月, $P=0.42$), 且两组间的客观缓解率和疾病控制率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。我中心经治 1 例 pNETs 患者, 患者处于局部晚期, 影像学评估肿瘤体积巨大, 与腹腔主要血管关系密切, 无法行根治性切除, 应用替莫唑胺+卡培他滨 (CAPTEM)+长效奥曲肽治疗方案, 经 8 周期治疗后, 肿瘤体积明显缩小, 评估可切除, 后于我院顺利行胰十二指肠切除术, 术后病理提示为 NET G2, 术后患者恢复良好, 门诊定期随访, 未见复发转移。

四、肽受体-放射性核素治疗

高分化的 pNETs 多高表达 SSTRs, 这为核医学

在 pNETs 诊断以及治疗中的应用提供了良好的靶标, 在治疗方面, 应用最广泛的是钇 90 或镥 177 标记的 SSAs^[36]。2017 年, 由 Strosberg 等^[37]实施的 III 期临床试验证实, 在高分化的晚期中肠神经内分泌肿瘤患者中, 肽受体-放射性核素治疗 (peptide receptor- radionuclide therapy, PRRT) 比长效奥曲肽具有更好的治疗反应, 其 20 个月的无进展生存率达 65.2%。此后, PRRT 在胃肠胰神经内分泌肿瘤的治疗中进行了广泛的开展。除作为晚期 pNETs 的姑息性治疗外, PRRT 还可作为一种新辅助治疗方式, 使肿瘤缩小、疾病降期, 以增加获得根治性手术的可能性。Schiavo Lena 等^[38]研究发现, 应用 PRRT 行新辅助治疗的晚期 pNETs 患者中, 肿瘤的疾病控制率高达 95.83% (23/24), 与直接行手术治疗的患者相比, PRRT 新辅助治疗后肿瘤组织内间质成分明显的增多。这提示 PRRT 能够很好的降低肿瘤负荷, 增加根治性手术可能。尽管该研究发现 PRRT 新辅助治疗对晚期 pNETs 的降期是有帮助的, 但新辅助治疗组与直接手术组患者长期预后无明显区别^[38], 这可能与高分化 pNETs 预后普遍较好相关, 而该研究并未系统性评估 PRRT 新辅助治疗与直接手术患者在围手术期并发症以及术后生活质量是否存在差异。此外, 对于 PRRT 新辅助治疗的研究多为病例报道, 仍缺乏系统性临床研究来探究其有效性。

五、结语

在过往的十余年中, 医师对 pNETs 的认识逐渐加深, 其病理分类也在发生着不断的变化, 同时由于 pNENs 发病率低、肿瘤异质性大等特点, 导致难以开展大规模前瞻性研究, 且各研究缺乏统一的基线标准, 临床研究结果较难比较等问题。近年来, 局部晚期或转移性 pNENs 的非手术治疗方案有了长足的进步, 越来越多的研究逐渐发现不同非手术治疗手段在 pNENs 缩瘤中具有积极的作用^[39], 为新辅助或转化治疗提供更多手段和选择, pNENs 的新辅助治疗已逐渐成为研究的热点问题。但由于目前研究多为单中心, 小样本量的回顾性研究, 不同新辅助治疗方案的疗效差异以及治疗策略的选择仍缺乏高级别循证医学证据推荐。基于最新 pNENs 的分类标准, 针对目前存在的争议和热点问题, 继续开展 pNENs 新辅助治疗的真实世界研究或前瞻性研究, 将为 pNENs 新辅助治疗方案选

择提供更多理论依据和实践指导,更好地实现个体化、精准化治疗,继而改善患者长期预后。

参考文献

- [1] Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):471-487.
- [2] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10):1335-1342.
- [3] Jensen RT, Bodei L, Capdevila J, et al. Unmet needs in functional and nonfunctional pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 108(1):26-36.
- [4] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2):182-188.
- [5] Shi M, Fan Z, Xu J, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms G3: novel insights and unmet needs[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2):188637.
- [6] 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]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(6):601-617, 632.
- [7] 王文权, 楼文晖, 刘亮. 胰腺神经内分泌肿瘤热点问题思考[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(8):1031-1037.
- [8] Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review of serum biomarkers, staging, and management[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(19):2305-2322.
- [9] Memeh KO, Vaghaiwalla T, Keutgen XM. Surgical treatment of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: current controversies and challenges[J]. *Journal of Pancreatology*, 2020, 3(2):51-58.
- [10] Cloyd JM, Omichi K, Mizuno T, et al. Preoperative fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin for the treatment of pancreatic neuroendocrine liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6):1709-1715.
- [11] Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2):186-194.
- [12] Li Y, Fan Z, Zhang F, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 981575.
- [13] Palmieri LJ, Dermine S, Barré A, et al. Medical treatment of advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6):1860.
- [14] Cives M, Strosberg J. The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors[J]. *Drugs*, 2015, 75(8):847-858.
- [15] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):224-233.
- [16] Raymond E, Hammel P, Dreyer C, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Target Oncol*, 2012, 7(2):117-125.
- [17] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6):501-513.
- [18] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6):514-523.
- [19] Mpilla GB, Uddin MH, Al-Hallak MN, et al. PAK4-NAMPT dual inhibition sensitizes pancreatic neuroendocrine tumors to everolimus[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(10):1836-1845.
- [20] Vitali E, Boemi I, Tarantola G, et al. Metformin and everolimus: a promising combination for neuroendocrine tumors treatment[J]. *Cancers*, 2020, 12(8):2143.
- [21] Kurita Y, Kobayashi N, Hara K, et al. Effectiveness and prognostic factors of everolimus in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Intern Med*, 2023, 62(2):159-167.
- [22] Daskalakis K, Tsoli M, Angelousi A, et al. Anti-tumour activity of everolimus and sunitinib in neuroendocrine neoplasms[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(6):641-653.
- [23] 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.
- [24] Murase Y, Kudo A, Akahoshi K, et al. Surgery after sunitinib administration to improve survival of patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021, 5(5):692-700.
- [25] Das S, Al-Toubah T, Strosberg J. Chemotherapy in neuroendocrine tumors[J]. *Cancers*, 2021, 13(19):4872.
- [26] 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.
- [27] Morizane C, Machida N, Honma Y, et al. Effectiveness of etoposide and cisplatin vs irinotecan and cisplatin therapy for patients with advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system: the TOPIC-NEC phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(10):1447-1455.
- [28] Li K, Yuan J, Li Y, et al. Successful neoadjuvant chemotherapy for small-cell neuroendocrine carcinoma of the pancreas: a case report[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:719422.
- [29] Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy in advanced neuroendocrine tumors: clinical outcomes and preliminary correlation with biological factors[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(6):806-814.
- [30] Rogers JE, Lam M, Halperin DM, et al. Fluorouracil, doxorubicin with streptozocin and subsequent therapies in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(1):34-42.
- [31] Prakash L, Bhosale P, Cloyd J, et al. Role of fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin therapy in the preoperative treatment of localized pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(1):155-163.
- [32] Chua J, Nafziger E, Leung D. Evidence-based practice: temozolomide beyond glioblastoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(4):30.

- [33] Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(10):2986-2991.
- [34] Squires MH, Worth PJ, Konda B, et al. Neoadjuvant capecitabine/temozolomide for locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Pancreas, 2020, 49(3):355-360.
- [35] Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, 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.
- [36] Camus B, Cottreau AS, Palmieri LJ, et al. Indications of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors: an updated review[J]. J Clin Med, 2021, 10(6):1267.
- [37] 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.
- [38] Schiavo Lena M, Partelli S, Castelli P, et al. Histopathological and immunophenotypic changes of pancreatic neuroendocrine tumors after neoadjuvant peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)[J]. Endocr Pathol, 2020, 31(2):119-131.
- [39] 高瑞泽, 孙文兵, 周意明, 等. 介入治疗神经内分泌肿瘤肝转移的进展[J]. 中华普通外科杂志, 2023, 38(3):234-237.
- (收稿日期: 2024-02-25)
(本文编辑: 张俊峰)

李永政, 孟煜凡, 樊知遥, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤新辅助治疗研究进展 [J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2024, 13(4): 481-486.



中华医学会