



协和医学杂志

Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital

ISSN 1674-9081, CN 11-5882/R



《协和医学杂志》网络首发论文

- 题目：中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南（2020）
- 作者：吴文铭，陈洁，白春梅，依荷芭丽·迟，杜奕奇，冯仕庭，霍力，姜玉新，李景南，楼文晖，罗杰，邵成浩，沈琳，王峰，王理伟，王鸥，王于，吴焕文，邢小平，徐建明，薛华丹，薛玲，杨扬，虞先濬，原春辉，赵宏，朱雄增，赵玉沛，中华医学会外科学分会胰腺外科学组
- 网络首发日期：2021-06-21
- 引用格式：吴文铭，陈洁，白春梅，依荷芭丽·迟，杜奕奇，冯仕庭，霍力，姜玉新，李景南，楼文晖，罗杰，邵成浩，沈琳，王峰，王理伟，王鸥，王于，吴焕文，邢小平，徐建明，薛华丹，薛玲，杨扬，虞先濬，原春辉，赵宏，朱雄增，赵玉沛，中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南（2020）. 协和医学杂志.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5882.R.20210618.1757.002.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南（2020）

吴文铭¹ 陈洁² 白春梅³ 依荷芭丽·迟⁴ 杜奕奇⁵ 冯仕庭⁶ 霍力⁷ 姜玉新⁸ 李景南⁹ 楼文晖¹⁰ 罗杰¹¹ 邵成浩¹² 沈琳¹³ 王峰¹⁴ 王理伟¹⁵ 王鸥¹⁶ 王于¹⁷ 吴焕文¹⁸ 邢小平¹⁶ 徐建明¹⁹ 薛华丹²⁰ 薛玲²¹ 杨扬²² 虞先濬²³ 原春辉²⁴ 赵宏²⁵ 朱雄增²⁶ 赵玉沛

1 中华医学会外科学分会胰腺外科学组

1 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科 疑难重症及罕见病国家重点实验室 100730; 2 中山大学附属第一医院消化内科, 广州 510080; 3 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科 100730; 4 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院肿瘤内科 100021; 5 海军军医大学附属长海医院消化内科, 上海 200433; 6 中山大学附属第一医院放射诊断科, 广州 510080; 7 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院核医学科 核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730; 8 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院超声医学科 100730; 9 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科 100730; 10 复旦大学附属中山医院普外科, 上海 200032; 11 中日友好医院病理科, 北京 100029; 12 海军军医大学附属长征医院普通外科, 上海 200003; 13 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究重点实验室 100142; 14 南京市第一医院核医学科 210029; 15 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科 200127; 16 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 100730; 17 中山大学附属第一医院肿瘤介入科, 广州 510080; 18 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院病理科 100730; 19 解放军总医院第五医学中心消化肿瘤内科, 北京 100071; 20 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院放射科 100730; 21 中山大学附属第一医院病理科, 广州 510080; 22 中山大学附属第三医院肝移植中心, 广州 510630; 23 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科, 上海 200032; 24 北京大学第三医院普通外科 100191; 25 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科 100021; 26 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 上海 200032

吴文铭和陈洁对本文有同等贡献

通信作者：赵玉沛，Email：zhao8028@263.net

【摘要】胰腺神经内分泌肿瘤具有高度的异质性，患者的临床管理存在一定难度。为了应对这一挑战，中华医学会外科学分会胰腺外科学组牵头成立了由肿瘤外科、消化内科、肿瘤内科、内分泌科、影像科、病理科、核医学科等多领域学者组成的专家委员会。该委员会回顾了与胰腺神经内分泌肿瘤诊断和治疗相关的重要问题，并基于循证医学证据提出了相应的诊疗建议，以期进一步改进中国胰腺神经内分泌肿瘤患者的诊疗流程。

【关键词】胰腺肿瘤；指南；诊断；治疗

基金项目：中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2017-I2M-1-001）

The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms (2020)

Wu Wenming¹, Chen Jie², Bai Chunmei³, Yihebal Chi⁴, Du Yiqi⁵, Feng Shiting⁶, Huo Li⁷, Jiang Yuxin⁸, Li Jingnan⁹, Lou Wenhui¹⁰, Luo Jie¹¹, Shao Chenghao¹², Shen Lin¹³, Wang Feng¹⁴, Wang Liwei¹⁵, Wang Ou¹⁶, Wang Yu¹⁷, Wu Huanwen¹⁸, Xing Xiaoping¹⁶, Xu Jianming¹⁹, Xue Huadan²⁰, Xue Ling²¹, Yang Yang²², Yu Xianjun²³, Yuan Chunhui²⁴, Zhao Hong²⁵, Zhu Xiongzeng²⁶, Zhao Yupei¹, Chinese Pancreatic Surgery Association, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association

1 Department of General Surgery, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2 Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3 Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 4 Department of Medical Oncology, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 5 Department of Gastroenterology, Changhai Hospital Affiliated to Navy Medical University, Shanghai 200433, China; 6 Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 7 Department of Nuclear Medicine, Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 8 Department of Ultrasound, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 9 Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 10 Department of General Surgery, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China; 11 Department of Pathology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 12 Department of Pancreatic-biliary Surgery, Changzheng Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200003, China; 13 Department of Gastrointestinal Oncology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; 14 Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 15 Department of Oncology, Renji Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 16 Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 17 Department of Interventional Oncology,

the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 18 Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730,China; 19 Department of Gastrointestinal Oncology, the Fifth Medical Center, Chinese People' s Liberation Army General Hospital, Beijing 100071, China; 20 Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730,China; 21 Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 22 Department of Hepatic Surgery and Liver Transplantation Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 23 Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032,China; 24 Department of General Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 25 Department of Hepatobiliary Surgery, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 26 Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032,China

Wu Wenming and Chen Jie contributed equally to the article

Corresponding author: Zhao Yupei, Email: zhao8028@263.net

【Abstract】 Pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs) are highly heterogeneous, and the management of pNENs patients can be intractable. To address this challenge, an expert committee was established on behalf of the Chinese Pancreatic Surgery Association, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, which consisted of surgical oncologists, gastroenterologists, medical oncologists, endocrinologists, radiologists, pathologists, and nuclear medicine specialists. By reviewing the important issues regarding the diagnosis and treatment of pNENs, the committee concluded evidence-based statements and recommendations in this article, in order to further improve the management of pNENs patients in China.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Guidelines; Diagnosis; Therapy

Fund program: Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2017-I2M-1-001)

神经内分泌肿瘤是一类相对少见的肿瘤，胰腺是其常见的发病部位。近年来，胰腺神经内分泌肿瘤（pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN）的发病率明显上升。随着检查技术的进步和健康体检的普及，pNEN 的临床检出率亦呈上升趋势。同时，学界对疾病认识的不断深入也使得 pNEN 的诊疗水平有了显著提升。

pNEN 起病隐匿，生物学行为呈高度异质性，既可表现为惰性生长，亦可表现为侵袭性生长，甚至早期发生转移，且生物学特性可能随着疾病的进展而发生变化。pNEN 可表现为散发性或遗传相关性，亦可因肿瘤的激素分泌功能导致相应的激素相关症状或综合征，且不同分级、分期的 pNEN 在预后上存在较大差异。因此，pNEN 诊疗决策的制定需要经过综合而全面的考量。

鉴于此，中华医学会外科学分会胰腺外科学组联合相关领域专家，以循证医学为基础，结合多学科诊疗模式，共同制订本指南，旨在为中国 pNEN 患者制定最符合我国国情的诊疗策略。

一、分级与分期

（一）定义

目前通常认为，pNEN 是具有特征性神经内分泌分化且表达神经内分泌标志物的一类肿瘤。pNEN 相对少见，占有胰腺肿瘤的 2%~5%^[1]。从组织病理学角度，pNEN 可分为高分化神经内分泌瘤（neuroendocrine tumor, NET）、低分化神经内分泌癌（neuroendocrine carcinoma, NEC）及混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤（mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, MiNEN）^[1]。从临床角度，根据患者是否出现由肿瘤激素分泌导致的相应症状，可将 pNEN 分为功能性和无功能性肿瘤；根据患者的肿瘤家族史及肿瘤遗传学特点，可将 pNEN 分为散发性和遗传相关性肿瘤。

pNEN 的发病率呈明显的增长趋势^[2-4]，其在美国的年发病率约为 0.8/10 万人^[3]，在日本约为 1.27/10 万人^[5]。我国相关研究结果显示，pNEN 在消化道神经内分泌肿瘤中的比例最高，其高发年龄为 40~70 岁，多数患者初诊时无症状（约 69.6%）^[4,6]；此外，我国 pNEN 患者以散发性（约 90.3%）和无功能性肿瘤（约 65.6%）为主，功能性 pNEN（约 34.4%）则以胰岛素瘤为主（约 94.8%）；胰腺神经内分泌瘤（pancreatic neuroendocrine tumor, pNET）中，G1、G2、G3 级肿瘤的发生率分别约为 49.2%、45.7%、5.1%^[6]。

（二）病理学分类和分级

推荐采用 WHO 2019 年发布的第 5 版分类和分级标准对 pNEN 的组织分化程度和细胞增殖活性进行分类和分级，细胞增殖活性采用核分裂象计数和 Ki-67 指数两项指标（表 1）^[1]。若结合病理学形态及细胞增殖仍诊断困难，免疫组化标志物 TP53、RB1、DAXX 和 ATRX 可以协助确定肿瘤为分化良好的神经内分泌肿瘤[预期表型为 TP53（-）、RB1（+）、DAXX（+/-）、ATRX（+/-）]，还是分化较差的神经内分泌癌[预期表型为 TP53（+）、RB1（-）、DAXX（+）、ATRX（+）]^[1]。

表 1 2019 年 WHO 第 5 版胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学分类和分级标准

命名	分化程度	分级	核分裂象数 ^a (/2 mm ²)	Ki-67 指数 (%) ^a
----	------	----	--	---------------------------

神经内分泌瘤, G1 级	高分化	低	<2	<3
神经内分泌瘤, G2 级	高分化	中	2~20	3~20
神经内分泌瘤, G3 级 ^b	高分化	高	>20	>20
神经内分泌瘤, 小细胞型	低分化 ^c	高 ^c	>20	>20
神经内分泌瘤, 大细胞型	低分化 ^c	高 ^c	>20	>20
混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤	高或低分化	多样的 ^d	多样的 ^d	多样的 ^d

注:^a核分裂象数表示为核分裂象计数/2 mm²(该面积等于 40 倍放大倍数及每个视野最大径 0.5 mm 情况下的 10 个高倍镜视野), 计数 50 个 0.2 mm² 的视野; Ki-67 增殖指数通过计数高染色区域(即热点区)至少 500 个细胞获得; 最终分级采用两种增殖指数所对应分级中的较高者;^bG3 级神经内分泌瘤的核分裂数和 Ki-67 指数未设上限, 其理由是 G3 级神经内分泌瘤(尤其 G3 级胰腺神经内分泌瘤)的 Ki-67 指数偶可高达 70%~80%, 故不能仅根据 Ki-67 指数的高低进行分级, 还需结合其形态学分化良好的特点; 对难以区分的 G3 级神经内分泌瘤和神经内分泌癌, 需进行 TP53、RB1、ATRX 和 DAXX 染色协助鉴别诊断;^c神经内分泌癌根据定义为高级别, 无需再分级;^d在大部分混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(MiNEN)中, 神经内分泌肿瘤和非神经内分泌肿瘤成分均为低分化, 且神经内分泌肿瘤成分的增殖指数与其他神经内分泌癌一致, 但该类型肿瘤亦允许这两种成分均为高分化, 这种情况下, 应分别对两种成分进行分级; 胰腺的 MiNEN 包括 4 个亚型: 混合性导管癌-神经内分泌癌(小细胞或大细胞)、混合性导管癌-神经内分泌癌、混合性腺泡细胞癌-神经内分泌癌和混合性腺泡细胞癌-导管癌-神经内分泌癌

(三) 分期

推荐采用 2017 年第 8 版 AJCC 肿瘤分期标准对 pNET 进行分期(表 2, 3), 对胰腺神经内分泌癌(pancreatic neuroendocrine carcinoma, pNEC)则采用胰腺癌的相应标准进行分期^[7]。此外, 我国学者提出的改良分期系统, 对 pNET 患者进行了更加合理的预后分层, 具有一定的临床参考价值^[8]。

表 2 2017 年 AJCC 第 8 版胰腺神经内分泌肿瘤的 TNM 分期标准

分期	特征	分期	特征
T 分期	原发肿瘤 ^a	M 分期	远处转移
TX	原发肿瘤无法评价	M0	无远处转移
T1	局限于胰腺内 ^b , 且最大径<2 cm	M1	有远处转移
T2	局限于胰腺内 ^b , 且最大径 2~4 cm	M1a	仅存在肝脏转移
T3	局限于胰腺内 ^b , 且最大径>4 cm; 或侵犯十二指肠或胆管	M1b	仅存在至少一个肝脏外器官转移(如肺、卵巢、非区域淋巴结、腹膜、骨)
T4	侵犯邻近器官(如胃、脾、结肠、肾上腺)或大血管壁(腹腔干或肠系膜上动脉)	M1c	同时存在肝脏和肝脏外器官转移
N 分期	区域淋巴结		
NX	区域淋巴结无法评价		
N0	无区域淋巴结转移		
N1	有区域淋巴结转移		

注:^a若原发肿瘤为多发, 则以最大的肿瘤进行 T 分期; 若多发肿瘤数量已知, 则记为 T(#), 如 pT3(4)N0M0; 若多发肿瘤数量未知或难以计数, 则记为 T(m), 如 pT3(m)N0M0; ^b“局限于胰腺内”定义为无邻近器官(如胃、脾、结肠、肾上腺)或大血管壁(如腹腔干或肠系膜上动脉)侵犯, 肿瘤对胰周脂肪的侵犯不作为分期依据

表 3 2017 年 AJCC 第 8 版综合分期标准

分期	T 分期	N 分期	M 分期
----	------	------	------

I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III 期	T4	N0	M0
	任何 T	N1	M0
IV 期	任何 T	任何 N	M1

二、临床表现与分类

pNEN 具有高度的异质性（表 4）。根据患者是否出现因肿瘤分泌激素所导致的相应临床表现,可将 pNEN 分为功能性和无功能性两类。其中功能性 pNEN 约占 34%,无功能性 pNEN 约占 66%。此外,还可根据患者全身肿瘤的发病特点及肿瘤的遗传特质,将 pNEN 分为散发性和遗传相关性两类。其中散发性 pNEN 约占 90%,遗传相关性 pNEN 约占 10%^[6]。

（一）功能性 pNEN

胰岛素瘤是最常见的功能性 pNEN,胃泌素瘤次之^[5-6]。其他功能性 pNEN 常被统称为罕见功能性胰腺神经内分泌肿瘤（rare functional pancreatic neuroendocrine tumor, RFT），主要包括生长抑素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤、产生 5-羟色胺的神经内分泌瘤、产生促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone, ACTH）的神经内分泌瘤、产生促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone, CRH）的神经内分泌瘤等。功能性 pNEN 患者常出现相关激素过量分泌的症状,如低血糖、高血糖、皮肤坏死游走性红斑、多发性消化性溃疡、腹泻、低钾血症等,故临床上通常较早被发现。部分功能性 pNEN 亦可同时或先后分泌多种激素,从而导致更加复杂的临床表现^[9]。

1. 胰岛素瘤:胰岛素瘤又称胰岛 β-细胞瘤,是最常见的功能性 pNEN^[6]。多数胰岛素瘤为单发、散发,约 4%的胰岛素瘤与 MEN1 有关且常为多发;此外,90%以上的胰岛素瘤原发于胰腺内,且肿瘤体积较小(82%的胰岛素瘤最大径<2 cm),其在胰头、胰体和胰尾部的发生率基本相当^[10-11]。胰岛素瘤的恶性程度普遍较低,其局部侵犯或远处转移的发生率仅为 5%~10%。但转移性胰岛素瘤的恶性程度明显升高,患者预后并不优于无功能性 pNEN 和其他功能性 pNEN^[12]。

胰岛素瘤以分泌大量胰岛素,进而引起发作性低血糖综合征为特征,具体包括一系列自主神经症状和中枢神经症状。自主神经症状包括肾上腺素能症状(如心悸、震颤等)和胆碱能症状(如出汗、饥饿、感觉异常等);中枢神经症状主要表现为意识模糊、焦虑、反应迟钝、视物模糊、癫痫发作、短暂意识丧失及低血糖昏迷等。胰岛素瘤较为典型的临床表现是“Whipple 三联征”^[13]。若患者表现为发作性低血糖症状(如昏迷及精神神经症状等)、发作时血糖低于 2.8 mmol/L、口服或静脉补充葡萄糖后症状可立即消失,应高度怀疑为胰岛素瘤,并行进一步检查以明确诊断。

2. 胃泌素瘤：胃泌素瘤是第二常见的功能性 pNEN^[6]。多数胃泌素瘤为散发，伴发于 MEN1 的胃泌素瘤常为多发^[14]。多数胃泌素瘤发生于“胃泌素瘤三角”，即由胆囊管与胆总管交汇处、胰头与胰颈交汇处、十二指肠降部与第三段的交汇处围成的三角形区域，亦可位于胰腺其他部位^[15]。

胃泌素瘤以肿瘤大量分泌胃泌素，进而刺激胃酸过度分泌而导致相应的临床症状，其临床综合征又称为“卓-艾综合征”。胃泌素瘤的常见表现包括反酸、烧心、恶心、呕吐、体重下降、难治性消化溃疡及其导致的反复腹痛，以及大量胃酸刺激下的腹泻等胃酸相关症状^[11,15]。腹泻是胃泌素瘤的特征性表现之一，约见于 70% 的胃泌素瘤患者，且多表现为水样泻；其可伴随消化性溃疡一起出现，亦可为胃泌素瘤的唯一临床表现^[16]。患者的症状多在服用质子泵抑制剂（proton pump inhibitors, PPI）等制酸药物后明显改善，但停药后症状反复。

（二）无功能性 pNEN

无功能性 pNEN 起病隐匿，部分肿瘤亦可有激素分泌功能，但尚未达到引起相关临床症状的水平。患者初诊时可表现为肿瘤压迫胰胆管，甚至侵犯胰周器官导致非特异症状，如腹胀、腹痛、消化道梗阻、消化道出血等。胰头部 pNEN 可引起胆道梗阻，继而导致黄疸等症状，胰尾部 pNEN 可引起区域性门静脉高压，少部分患者甚至首先表现为肿瘤远处转移所导致的相关症状。无功能性 pNEN 患者初诊时合并症状与否，亦常提示其肿瘤生物学行为的特点^[17]。近年来，随着检查技术的进步和健康体检的普及，越来越多的无功能性 pNEN 得以在早期被发现和确诊。

（三）遗传相关性 pNEN

pNEN 亦可作为遗传性肿瘤综合征的重要表现形式，故通常将此类 pNEN 称为遗传相关性 pNEN。肿瘤特点上，遗传相关性 pNEN 患者常较年轻（20~40 岁），肿瘤常为多发、无功能性，而功能性 pNEN 常为胃泌素瘤和胰岛素瘤^[14]。

常见伴发 pNEN 的遗传性肿瘤综合征包括多发性内分泌肿瘤综合征 1 型（multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1）（50%~80% 合并 pNEN）、VHL 综合征（10%~17% 合并 pNEN）、神经纤维瘤病 1 型（neurofibromatosis type 1, NF1）（<10% 合并 pNEN）、结节性硬化症（较少合并 pNEN）等^[18]。其中 MEN1 是最常见的遗传性肿瘤综合征，人群患病率为（1~10）/10 万，患者以合并甲状旁腺（约 98%）、胰腺、垂体（约 35%）肿瘤为特征，部分患者还可合并肾上腺、胸腺等部位的肿瘤^[18-19]。

表 4 胰腺神经内分泌肿瘤（pNEN）的临床分类与特征^[5, 10-11, 15, 20-21]

类型	年发病率 (/10 ⁵)	分泌激素	常见部位	恶性比例 (%)	主要症状
功能性 pNEN					
胰岛素瘤	1~32	胰岛素	胰腺	5~10	低血糖
胃泌素瘤	0.5~21.5	胃泌素	十二指肠、胰腺	50~60	腹泻、腹痛、反酸
胰高血糖素瘤	0.01~0.1	胰高血糖素	胰腺	50~80	坏死游走性红斑、贫血、葡萄糖不耐受、体重下降
生长抑素瘤	少见	生长抑素	胰腺、十二指肠、空肠	50~60	糖尿病、胆石症、腹泻
产生 ACTH 的神经内分泌瘤	少见	促肾上腺皮质激素	胰腺	>90	库欣综合征

VIP 瘤	0.05~0.2	血管活性肠肽	胰腺	40~80	水样泻、低钾血症
无功能性 pNEN		可能有激素水平的升高但未引起相关临床症状	胰腺	60~90	无特异性症状,常为肿瘤压迫、侵袭、转移引起的相关症状,如消化道梗阻、出血、腹痛、黄疸等

注: ACTH 示促肾上腺皮质激素, VIP 示血管活性肠肽

三、诊断

(一) 临床特点

功能性 pNEN 患者常合并激素分泌增多引起的相应临床症状或特征性体征,如胰岛素瘤多引起 Whipple 三联征,胰高血糖素瘤可引起皮肤坏死游走性红斑,ACTH 瘤可导致满月脸、水牛背、皮肤紫纹等库欣综合征表现。无功能性 pNEN 患者多无特异性症状,常以肿瘤的占位效应、侵犯邻近器官、出现远处转移所导致的相关症状为首发表现。遗传相关性 pNEN 患者常发病年龄小、存在肿瘤家族史、合并其他器官肿瘤或存在相关异常表现。

(二) 外周血生物标志物检查

血清(血浆)嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CgA)是神经内分泌肿瘤最重要的通用肿瘤标志物,其不仅可用于协助诊断,亦可用于评估部分患者的疗效及预后^[22-23]。CgA 诊断神经内分泌肿瘤的灵敏度和特异度可达 73%和 95%^[22],联合检测 CgA 及胰腺多肽可进一步提高诊断的灵敏度^[24]。CgA 对神经内分泌肿瘤的诊断效能可能受肿瘤种类、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的影响^[25-26]。如血浆 CgA 水平对神经内分泌癌患者诊断的准确率较低^[27],胰岛素瘤患者的血浆 CgA 水平升高亦不显著^[28],而合并高血压、肾功能不全、肝硬化、PPI 服用史等患者的 CgA 水平存在异常升高^[26]。因此,临床对 CgA 检测的应用及结果解读需要更加谨慎和全面。

神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)在部分高级别神经内分泌瘤或神经内分泌癌患者中显著升高,且 NSE 的基线水平及治疗后变化与患者预后显著相关,可能有助于神经内分泌癌及晚期高级别神经内分泌瘤患者的诊断及随访^[29-30]。血清降钙素原水平在 G3 级神经内分泌瘤和神经内分泌癌患者中多升高,且与疗效及预后密切相关,故亦可用于此类患者的疾病监测^[31]。甲胎蛋白、癌胚抗原、CA125、CA19-9 等肿瘤标志物在部分 G2、G3 级 pNEN 患者中升高明显,且对肿瘤的转移、复发及患者的不良预后有一定的预测价值^[32]。此外,NETest 作为基于外周血 mRNA 测序、分析技术的新型检查手段,对神经内分泌肿瘤的诊断准确率为 95%~96%,在疗效监测方面亦有出色表现,在未来有可能取代传统生物学标志物检查^[33]。

(三) 功能性 pNEN 的实验室检查

诊断功能性 pNEN 时,应根据肿瘤类型有针对性地进行生化指标、相应激素的检测,甚至进行激发试验。

对疑诊胰岛素瘤的患者,若血糖 ≤ 3.0 mmol/L(或 ≤ 550 mg/L)时,胰岛素水平 > 3.0 μ U/ml、C 肽浓度 ≥ 0.6 μ g/L、胰岛素原水平 ≥ 5 pmol/L,即可诊断为内源性高胰岛素血症;必要时还可进行 72 h 饥饿试验进一步明确诊断。此外,诊断过程中应注意鉴别其他可能导致低血糖的疾病,如胰岛素自身免疫综合征、胰岛细胞增生症和其他非胰岛素原因导致的低血糖(如肾上腺皮质功能不全、营养不良等)^[34]。

对疑诊为胃泌素瘤的患者，若患者空腹血清胃泌素水平超过正常值上限的 10 倍且胃液 pH 值 ≤ 2 ，则支持该诊断；若患者同时合并难治性消化性溃疡等症状，则可诊断为卓-艾综合征^[35]。然而，对于胃液 pH 值 ≤ 2 但空腹血清胃泌素水平低于正常值上限 10 倍的患者（约占 60%），尚需要检测其他标志物，或检测基础胃酸排出量^[36]，或进行促分泌试验（如胰泌素刺激试验、钙剂刺激试验）等协助诊断（**2A, II 级推荐**）^[37]。服用 PPI 可使患者空腹血清胃泌素水平升高，故应至少在检查前 1 周停止使用，但需谨慎评估停药时机，以免加重消化性溃疡导致出血、穿孔^[38]。此外，对于所有胃泌素瘤患者，均应在初诊和随访中检测甲状旁腺激素、血钙和催乳素，以协助筛查 MEN1。

对于其他罕见功能性胰腺神经内分泌肿瘤，应根据患者临床症状进行相应激素的检查，如怀疑为胰高血糖素瘤应检测胰高血糖素，怀疑为产生 ACTH 的神经内分泌瘤应检测血浆 ACTH、24 h 尿游离皮质醇、血浆皮质醇分泌昼夜节律并进行地塞米松抑制试验。

（四）影像学检查

影像学检查是 pNEN 诊断、定位、分期及疗效评估的重要手段，并可协助肿瘤定性及鉴别诊断。每种影像学检查均有各自的优势，通过联合应用多种检查手段进行优势互补，可提高 pNEN 诊断的准确率，并为治疗方案及随访计划的制定提供更多有效信息。常用的影像学检查方法包括 CT、MRI、常规体表超声、超声造影、超声内镜（endoscopic ultrasound, EUS）、术中超声、生长抑素受体显像（somatostatin receptor imaging, SRI）、PET-CT 及选择性血管造影等。

多期增强 CT 检查对 pNEN 的诊断及分期具有重要意义，可作为多数 pNEN 患者的首选影像学检查方法。多期增强 CT 检查对 pNEN 原发灶诊断的灵敏度和特异度平均为 82% 和 96%，对肝转移灶诊断的灵敏度和特异度平均为 84% 和 92%^[39]。此外，CT 检查在预测肿瘤病理学分级、评估疗效等方面亦有重要作用^[40-43]。基于增强 CT 图像特征及患者临床信息的影像组学方法在预测 pNEN 的病理学分级方面的准确度很高^[42-44]，且肿瘤的 CT 图像特征及治疗后改变对疗效评估亦有重要意义^[40-43]。胰岛素瘤的最大径通常较小、强化方式多样^[45]，约有 24.9% 的胰岛素瘤在常规增强 CT 图像中表现为等强化^[46]。相比之下，灌注 CT 检查可捕捉到一过性高强化的肿瘤并为等强化的肿瘤提供定位信息，灌注 CT+常规 CT 检查诊断胰岛素瘤的灵敏度和特异度分别为 94.6% 和 94.7%，优于单独使用常规 CT 检查^[47]；但上述扫描方案增加了患者的辐射剂量、对比剂用量及扫描时间，而通过自定义容积图像处理后的灌注 CT 对胰岛素瘤的诊断优于常规 CT 检查，且图像质量不劣于甚至优于常规 CT 检查，有望单独用于胰岛素瘤的诊断^[48]。此外，灌注 CT 图像亦可显示 pNEN 的微血管密度，且与患者预后相关^[49]。对肌酐清除率低（ $< 30 \text{ ml/min}$ ）、对造影剂过敏等患者，可行其他影像学检查协助诊断；对于多发神经内分泌肿瘤（如 MEN1）及常伴发胰腺外病灶的神经内分泌肿瘤（如胃泌素瘤等），需联合其他检查手段以进行充分评估。

MRI 及弥散加权成像技术（diffusion-weighted imaging, DWI）同样是诊断、鉴别、评估 pNEN 的有效手段。由于其对最大径较小的 pNEN 及 pNEN 肝转移灶有较高的检出率，故可作为 CT 检查的补充手段。MRI（含 DWI）对胰岛素瘤的检出率与灌注 CT 检查相当，但对肿瘤显示更佳，且能较好地反映肿瘤与主胰管的关系^[50]；小视野 DWI 的图像质量及对胰岛素瘤（尤其对最大径 $< 1.5 \text{ cm}$ 的胰岛素瘤）的检出率相较常规全视野 DWI 又有进一步提高^[51]。MRI 检查对胃泌素瘤的诊断灵敏度亦较高^[52]。在疾病评估方面，MRI 检查对 pNEN 淋巴结转

移有一定的预测价值^[53]，而应用肝胆特异度对比剂还可进一步提高 MRI 检查对肝脏转移灶的检出率^[54]。此外，对怀疑合并脑转移或骨转移的 pNEN 患者，亦可首选 MRI 检查。

常规体表超声检查易受多种因素的影响，故对 pNEN 原发灶的诊断价值有限，但其诊断肝转移灶的灵敏度和特异度较高^[55]。超声造影对组织灌注敏感，可协助 pNEN 的诊断及鉴别诊断^[56]，也可提高病灶穿刺活检的诊断准确率^[57]。EUS 对 pNEN 的检出率平均可达 86%，是诊断 pNEN 的灵敏方法^[39]，且具有一定的鉴别诊断价值^[58]。对于难以定位的胰岛素瘤和胃泌素瘤，推荐采用 EUS 仔细检查胰腺和十二指肠。同时，EUS 引导下的细针穿刺活检对 pNEN 的诊断具有重要意义^[59]；基于 EUS 的局部介入治疗和黏膜下切除治疗，是最大径较小或位于特殊部位（如十二指肠等）的 pNEN 的有效治疗方法（**2A, II 级推荐**）^[60-61]。此外，通过 EUS 可以判断肿瘤与胰管及邻近血管的关系，进而评估手术可行性并指导选择手术方式。术中超声对 pNEN 的检出率亦较高，但其主要临床价值在于术中再次筛查并除外多发 pNEN，以及在肿瘤局部切除或剝除手术中对 pNEN 进行精确定位，避免损伤胰管^[62]。

SRI 主要包括单光子生长抑素受体闪烁显像和利用 ⁶⁸Ga 标记新一代生长抑素类似物（somatostatin analogue, SSA）的 PET-CT。SRI 是 G1、G2 级 pNET 的重要检查手段（**2A, I 级推荐**），亦可用于部分 G3 级 pNET 的检查（**2A, II 级推荐**）。SRI 可能检出常规 CT 和 MRI 无法发现的病灶，因而在肿瘤的全身性评估、除外胰腺外病灶、制定治疗方案方面发挥作用^[63]。⁶⁸Ga-SSA（包括 DOTA-TATE、DOTA-NOC、DOTA-TOC 等）结合 PET-CT 可提高神经内分泌瘤诊断的灵敏度。常规 SRI 诊断胰岛素瘤的灵敏度较低，可以胰高血糖素样肽-1 受体为靶点，以提高肿瘤的检出率（**2A, II 级推荐**）^[64]。¹⁸F-FDG PET-CT 诊断增殖缓慢的 pNET（通常为 G1 或 G2 级）的灵敏度较低，但对增殖活跃的 G3 级 pNET、pNEC 及转移性 pNEN 具有较好的诊断灵敏度及分期价值^[65]。此外，¹⁸F-FDG PET-CT 对肿瘤的生物行为有一定预测价值，肿瘤对 ¹⁸F-FDG 的摄取率越高，常提示其 Ki-67 指数越高、侵袭性越强，进而在选择治疗方案和判断患者预后等方面发挥作用^[66]。

选择性血管造影、经动脉钙剂刺激肝静脉取血检测胃泌素和胰岛素等检查手段因具有创伤性，现已很少使用，仅在其他影像学检查未能定位的 pNEN 患者中有一定诊断价值（**2A, II 级推荐**）。

（五）病理学检查

病理学检查是诊断 pNEN 的金标准，推荐对所有 pNEN 病理标本进行 HE 染色、Ki-67/MIB1 染色及其他免疫组化染色，并按肿瘤组织分化程度和细胞增殖活性进行分类和分级。神经内分泌肿瘤具有很强的时间及空间异质性，故对肿瘤原发灶及转移灶应力争分别进行组织学活检；对临床显著进展或病理学检查结果与临床判断不符的肿瘤，建议再次活检；对于异质性较高的肿瘤，可在 PET-CT 等影像学检查的指导下进行多点活检^[67-68]。

推荐采用核分裂象计数和 Ki-67 指数两项指标判断细胞增殖活性，若两者不一致，则推荐采用分级较高者（表 1）^[69]。手术标本比超声内镜引导下细针穿刺获得的标本具有更高的病理诊断价值，后者可通过增加穿刺次数以保证诊断的准确性。若活检标本取材有限（如：少于 10 个高倍视野），则推荐优先采用 Ki-67 进行评估分级，并备注核分裂象计数（如：X 个/Y 个高倍视野）。其他免疫组化检查中，必做项目包括 CgA、突触素（synaptophysin, Syn）；选做项目包括 SSTR2、CD56、MGMT、特定激素（如 insulin、somatostatin、glucagon、gastrin 等）；神经内分泌瘤与神经内分泌癌鉴别诊断的相关项目包括 TP53、RB1、DAXX、ATRX 等。

对于原发灶不明的转移性神经内分泌肿瘤，Isl1 和 PAX8 阳性对肿瘤为胰腺来源具有一定提示意义^[70-71]。需要注意的是，功能性 pNEN 的诊断必须结合患者的临床症状和诊断性生化指标结果，特定激素的免疫组化检测结果并不能作为临床诊断的充分或必要条件。

（六）遗传相关性 pNEN

遗传肿瘤综合征常表现为常染色体显性遗传，故患者的肿瘤家族史对诊断具有重要价值。对肿瘤家族史阴性的 pNEN 患者，若同时合并甲状旁腺、垂体、神经系统、视网膜、肾、肾上腺、皮肤等部位的肿瘤或异常表现，亦应高度怀疑此诊断。此外，遗传肿瘤综合征的致病基因主要包括 *MEN1*、*VHL*、*NF1* 和 *TSC1/2* 等，故患者的基因检测结果亦可协助此类疾病的诊断（**2A，II 级推荐**）^[14, 18]。

综上所述：pNEN 的诊断内容主要包括：（1）肿瘤的功能特点与遗传相关性；（2）肿瘤的分期；（3）肿瘤的病理学分类与分级。对功能性 pNEN，可结合患者的激素过量症状或体征，选择相应的生化指标和激素水平检查。对遗传相关性 pNEN，可结合患者的肿瘤家族史、其他器官合并肿瘤的情况及基因检测结果综合进行诊断。CgA、NSE 等生物标志物通常用于协助诊断，并主要用于疗效监测和预后判断。影像学检查的重点在于评估肿瘤的位置、大小、数量及远处转移情况，具体检查方法和技术需根据肿瘤的特征进行选择。通常推荐首先进行 CT 或 MRI 检查，可结合灌注 CT 检查提高胰岛素瘤的检出率。对多发或较难定位的肿瘤，可通过 EUS 检查胰腺和十二指肠。核医学检查结果常受肿瘤相关受体表达丰度及肿瘤细胞增殖活跃程度的影响，SRI 和 ⁶⁸Ga-SSA PET-CT 通常适用于中低级别的 pNET，并可指导肽受体放射性核素治疗（peptide receptor radionuclide therapy, PRRT）等治疗方案的选择；¹⁸F-FDG PET-CT 通常适用于高级别 pNET 及 pNEC。病理学检查应包括肿瘤的分化、分级及细胞增殖水平[核分裂象和（或）Ki-67 指数]，并至少进行 CgA 和 Syn 的免疫组化检测。

四、手术治疗

以手术为主的综合治疗是使 pNEN 患者获得良好远期预后的最佳方法。手术策略的制定应综合考虑患者的全身状态、肿瘤的功能及生物学特点，并谨慎评估手术的风险与获益。

（一）术前评估

pNEN 患者的术前评估需关注以下几方面：（1）患者的一般情况，如年龄、体能状态、合并症等，对合并类癌综合征的患者，应在术前评估其心脏及瓣膜功能；（2）患者是否表现为遗传肿瘤综合征，如 *MEN1* 等；（3）肿瘤是否具有内分泌功能，对功能性 pNEN 需积极控制其激素症状，评估围手术期应用生长抑素类似物的必要性；（4）肿瘤的生物学行为特点，可通过多种影像学技术进行肿瘤分期评估，并通过穿刺活检对原发灶和（或）转移灶进行病理学分级；（5）原发灶评估：需评估肿瘤的位置、大小、数目、与周围器官的关系等，并除外胰腺外原发灶；对呈侵袭性生长的 pNEN，需重点评估肿瘤与周围血管的关系，以判断其可切除性；对低度恶性且具有局部切除或剜除术指征的 pNET，还应评估肿瘤与主胰管的关系；（6）转移灶评估：评估区域淋巴结及其他器官（如肝脏）的转移情况，并评估转移灶位置、数量、可切除性；（7）术前血清 CgA、NSE 等生物标志物水平，以便术后随访监测。

推荐参考胰腺癌手术治疗的相关标准，通过 CT 检查对 pNEN 的可切除性进行评估，必要时可结合 MRI 检查^[72]。（1）可切除性 pNEN：肿瘤未侵犯腹腔重要动脉（腹腔干、肠系膜上动脉、肝总动脉）及静脉（肠系膜上静脉、门静脉）；或虽然侵犯肠系膜上静脉和门静脉，但包绕未超过 180°，且静脉轮廓清晰。（2）交界可切除性 pNEN：肿瘤累及腹腔干（胰尾部肿瘤）、肝总动脉或肠系膜上动脉但未超过 180°，或虽累及超过 180°（通常为肝总动脉、腹腔干）但可行血管切除重建（如胰头部肿瘤节段累及肝总动脉、胰尾部肿瘤节段累及腹腔干）；侵犯肠系膜上静脉和门静脉超过 180°，引起静脉形变或合并节段血栓，但可行完全及安全的静脉切除及重建。（3）不可切除性 pNEN：若肿瘤侵犯腹腔干、肠系膜上动脉或肝总动脉且包绕超过 180°，或侵犯腹主动脉，或无法进行联合血管切除；造成肠系膜上静脉和门静脉栓塞，且不可进行血管切除重建。pNEN 的可切除性评估旨在安全地实现 R0 切除，其主要取决于肿瘤与周围血管的关系，但也与术者的手术技术及所在医疗中心的客观条件相关。推荐外科医师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，综合地评估肿瘤的可切除性。

（二）功能性 pNEN 的术前准备

对于功能性 pNEN 患者，建议在术前检测血清 CgA、NSE 及相应激素的水平，并积极控制激素过量分泌引起的症状。对于胰岛素瘤患者，需密切监测血糖，可静脉滴注葡萄糖以改善患者的低血糖症状（**2A, I 级推荐**），也可采用二氮嗪抑制胰岛素分泌（**2A, II 级推荐**）^[73]；对于胃泌素瘤患者，建议使用 PPI 或生长抑素类似物控制腹泻、消化性溃疡等症状^[74]；对于血管活性肠肽瘤患者，建议使用生长抑素类似物控制腹泻症状并纠正水电解质紊乱^[75]；对于胰高血糖素瘤患者，可采用低分子肝素预防血栓，以及使用生长抑素类似物控制皮肤坏死游走性红斑^[75-76]；对于合并类癌综合征的患者，应在围手术期使用生长抑素类似物，防止出现类癌危象^[77]。

（三）局部可切除 pNEN 的手术治疗

手术应作为多数局部可切除 pNEN 患者的首选治疗方案，肿瘤分级、分期、切缘及淋巴结转移情况是影响患者预后的危险因素。对于高龄、有严重合并症等手术风险高的特殊患者，可采取相对保守的治疗策略。

推荐对功能性 pNEN 患者积极地进行手术治疗，以改善患者激素相关症状，并减少相关药物用量。胰岛素瘤因恶性程度普遍较低，为充分保留胰腺内、外分泌功能，可优先行肿瘤局部切除或剜除术，但仍应保证肿瘤切缘阴性并警惕术后发生胰瘘^[78]。相比于开腹手术，机器人辅助的肿瘤剜除术可缩短最大径较小的 pNET（≤2 cm）的手术时间并减少出血量，且不增加术后并发症发生率^[79]。其他功能性 pNEN 常具有较高的恶性潜能，故不常规推荐行肿瘤局部切除或剜除术，手术范围可参考无功能性 pNEN 的相应原则，并进行区域淋巴结清扫。

无功能性 pNEN 的手术策略通常取决于肿瘤大小及病理学分级。对于最大径 <2 cm、无症状、无区域淋巴结转移证据或局部侵犯征象的 G1、G2 级 pNET，手术的必要性尚有争议。虽有研究者推荐对此类患者进行密切随访，但其远期安全性仍缺乏数据支持^[80-81]。此外，有研究结果提示，较小的无功能性 pNET 亦具有一定恶性潜能^[82]，且手术可改善此类患者的预后^[83]。因此，对于肿瘤最大径 <2 cm 的 G1、G2 级 pNET 患者，可在与患者及家属充分沟通的前提下，每 6~12 个月进行影像学随访（**2B, I 级推荐**）；对 G2 级 pNET，手术决策应

更加积极；而对于随访期内肿瘤显著增长（通常指体积增长 $>20\%$ ）、存在区域淋巴结转移证据或局部侵犯征象、引起胰管扩张或梗阻性黄疸的患者，应及时行手术治疗。手术方式的选择取决于患者的一般情况、肿瘤位置、肿瘤数量等。对于最大径较小的无功能性 G1、G2 级 pNET，肿瘤局部切除术和微创手术在减少术中出血量、缩短手术时间、保护胰腺分泌功能等方面具有优势，且患者的远期预后与接受规则性胰腺切除的患者无显著差异，故作为优先推荐^[84]。对位于胰头和钩突部或紧邻主胰管的肿瘤或胰腺内多发肿瘤，应视具体情况决定手术方式，通常推荐行规则性胰腺切除。淋巴结清扫对此类 pNET 的治疗价值尚存争议^[85]，但有研究结果提示，淋巴结转移在最大径 $\leq 2\text{ cm}$ 的无功能性 pNET 中的发生率为 $16.7\% \sim 27.3\%$ ^[86-87]，而淋巴结转移通常与 pNET 患者的预后相关^[88-89]，故目前仍推荐积极进行胰周淋巴结清扫，或至少进行胰周淋巴结采样。

对于最大径 $\geq 2\text{ cm}$ 的无功能性 pNET，推荐行规则性胰腺切除（包括联合器官切除），并常规进行区域淋巴结清扫^[90-91]。最低的淋巴结清扫数量目前尚无定论，但可参考胰腺癌手术的相关标准。通常而言，更多的淋巴结清扫数目意味着更准确的疾病分期，亦能协助评估患者预后并指导术后辅助治疗的施行^[92-93]。对于胰头及钩突部的 pNET，建议行胰十二指肠切除术（优先选择保留幽门的胰十二指肠切除术），亦可根据肿瘤最大径、肿瘤侵及范围等在特定条件下行保留器官的胰头切除术；对于胰体部的肿瘤，可行节段性胰腺切除术；对于胰体尾部的肿瘤，建议行远端胰腺切除术（包括联合脾脏切除术）。腹腔镜远端胰腺切除术可减少术中出血量、降低术后严重并发症发生率、缩短住院时间，肿瘤术后复发率低于开放手术，且远期疗效与开放手术相似，故可优先选择^[94]。

对于 pNEC，推荐采用胰腺癌的相关标准进行手术治疗。

（四）局部进展期和转移性 pNEN 的手术治疗

新辅助治疗和转化治疗的主要目的是实现肿瘤降期、提高手术切除率及 R0 切除率，进而改善患者预后。目前尚缺乏针对进展期 pNEN 患者进行新辅助治疗和转化治疗的前瞻性研究，从已有研究证据和其他肿瘤的治疗经验来看，此类治疗可能具有一定临床意义，但其对 pNEN 的实际效果仍有待进一步探索^[95]。

pNEC 及部分 pNET 亦可表现为高度恶性的生物学行为。对于严重侵犯周围血管、侵及邻近器官，甚至出现远处转移的 pNEN，应结合患者的年龄、一般情况、肿瘤的功能特点、病理学分级、转移灶数量及分布等因素，全面地评估手术的价值和意义。对预计无法实现 R0、R1 切除的患者，虽然手术的价值仍存在争议，但总体而言，有效的减瘤手术（通常指切除 90% 以上的病灶，含原发灶及转移灶）可缓解患者的临床症状并可能改善其远期预后，单纯的原发灶切除亦有可能延长转移性 pNEN 患者的术后生存时间（**2B, I 级推荐**）^[21, 96-99]。

对于局部进展或转移性的功能性 pNEN 患者，通常推荐积极地进行减瘤手术，以缓解患者激素相关症状并减少相关药物用量。对于处于局部进展期的 G1、G2 级无功能性 pNEN，若肿瘤及受累器官或组织存在切除可能，可考虑行原发灶联合受累器官或组织的扩大切除^[100]。对合并肝转移的 G1、G2 级无功能性 pNEN，应视患者的肝转移灶特点制定手术方案，争取实施根治性手术。对于原发灶存在可切除性且合并 I 型肝转移灶的患者，应力争切除原发灶与转移灶^[101-102]；对需行胰十二指肠切除术的患者，建议优先处理肝转移灶^[103]。对合并 II 型肝转移灶的患者，当预期整体减瘤比例 $>70\%$ 时（通常应 $>90\%$ ，含转移灶及原发灶），推荐同期或分期行手术治疗，并行针对转移灶的局部治疗^[102]。对于合并 III 型肝转移灶的患

者，不常规推荐行肝转移灶切除，但原发灶切除有可能带来一定生存获益^[104]。若原发灶不可切除且合并肝转移，通常不推荐仅进行转移灶切除^[102]。对于局部进展期或转移性的 G3 级 pNET 及 pNEC，手术的价值亦存在较大争议；若手术可预防或治疗严重的肿瘤相关并发症（如出血、消化道梗阻、胆道梗阻等）且保守治疗无效，仍推荐行姑息性手术治疗。对预计术后需长期使用生长抑素类似物治疗的患者，推荐术中同时行预防性胆囊切除术，以降低相关药物引起胆道症状及结石的风险^[105]。

（五）遗传相关性 pNEN 的手术治疗

由于遗传相关性 pNEN 常具有早发、多发的特点，且术后残存胰腺组织仍有发生肿瘤的风险，故手术对象、手术时机、手术方式的选择仍存在较大争议，手术策略的制定需通过多学科讨论，并结合患者的意愿^[106]。

对于多数遗传相关性功能性 pNEN（如遗传相关性胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤等），目前仍推荐积极进行手术以控制激素相关症状，手术方式通常与散发性功能 pNEN 类似^[18]。对于遗传相关性胃泌素瘤，由于肿瘤常多发、常合并胰腺外病灶、激素症状药物控制效果满意、多数患者（肿瘤最大径 <2 cm）远期预后良好，故可优先选择 PPI 治疗；但手术仍是最大径较大（通常 ≥ 2 cm）、位置确切的胃泌素瘤患者的首选治疗方式^[18, 107]。对于非功能性遗传相关性 pNEN，虽然尚未证明手术有助于降低肿瘤肝转移发生率、改善患者预后，但若肿瘤最大径 ≥ 2 cm，仍推荐积极行手术治疗^[106, 108]。对于肿瘤最大径 <2 cm 的 pNEN，通常建议进行积极随访，手术治疗通常适用于短期内肿瘤生长迅速的患者^[109]。

综上所述：手术是 pNEN 综合治疗中最重要的环节，手术策略的制定需充分考虑肿瘤的功能特点、大小、位置、可切除性、分期、病理学分类与分级等，并综合考量手术的风险及获益。术前应严格控制功能性 pNEN 引起的激素症状、充分评估器官受累情况、警惕围手术期发生类癌危象的风险。对于症状难以控制的功能性 pNEN，建议积极行手术治疗；对于中低级别无功能性 pNET，若肿瘤最大径较小（通常 <2 cm），可进行密切随访，否则仍推荐行手术治疗；对于 pNEC，推荐采用胰腺癌的相关标准进行手术。手术方案方面，目前仅推荐对胰岛素瘤行肿瘤局部切除或剝除术；对于其他类型的肿瘤，常推荐行规则性胰腺切除并行区域淋巴结清扫。手术技术方面，经验丰富的医师可优先选择腹腔镜等微创技术。对于中低级别的局部进展期 pNET，推荐行局部扩大切除术；对于中低级别且合并肝转移灶的 pNET，可根据肝转移灶的类型进行原发灶联合转移灶切除或行有效的减瘤术（减瘤比例应至少 $>70\%$ ），但不推荐单独行转移灶切除术。对于局部进展和转移性的高级别 pNET 和 pNEC，通常仅在预防或治疗肿瘤相关并发症时行姑息手术。对于术后需长期使用生长抑素类似物的患者，推荐同期行胆囊切除。遗传相关性 pNEN 的最佳手术人群、方式及时机尚无定论，手术策略的制定需综合考虑患者的发病年龄、肿瘤复发风险、药物治疗对激素症状的控制效果等，以平衡治疗效果和术后生活质量。

五、术后辅助治疗

多数 pNET 的生物学行为相对惰性；但亦有部分研究表明，pNET 术后的总体复发转移率可高达 $13.7\% \sim 36.2\%$ ^[110-113]。目前认为，较高的肿瘤负荷、较高的肿瘤分期或分级（特别是较高的 Ki-67 指数）、合并淋巴结转移及血管侵犯等，均是患者术后复发和不良预后的

危险因素^[112, 114-117]。因此，对特定患者制定术后辅助治疗决策时，应充分评估其是否存在上述危险因素，并综合判断辅助治疗的必要性^[95]。

目前虽无统一的术后辅助治疗标准或方案，但鉴于单独的根治性切除无法在高级别 pNET 和 pNEC 患者中获得满意的疗效，故原则上仍推荐此类患者接受术后辅助治疗。对于 pNEC 患者，目前多推荐采用卡铂/顺铂联合依托泊苷（EP/EC）方案进行辅助治疗^[118]。对于 G3 级 pNET 患者，目前虽无推荐的化疗方案，但可经验性地采用卡培他滨联合替莫唑胺（CAPTEM）方案进行治疗（**2B, I 级推荐**）^[119]。根治性手术对 G1、G2 级 pNET 的治疗效果通常较好，目前不常规推荐此类患者接受术后辅助治疗，但仍需进一步的临床验证^[120-121]。对于行姑息手术或减瘤手术的 pNEN 患者，应按局部不可切除和（或）远处转移患者的治疗策略进行全身和局部治疗。

综上所述：目前尚无统一的 pNEN 术后辅助治疗标准或方案。对于肿瘤分化较差、分期较晚、肿瘤负荷较高的患者，原则上仍推荐行术后辅助治疗；对于肿瘤分化较好的患者，术后辅助治疗的必要性仍有待进一步研究。

六、局部不可切除和转移性 pNEN 的综合治疗

局部不可切除和转移性 pNEN 患者的治疗目标包括控制肿瘤激素分泌的治疗和抗肿瘤生长治疗两方面。具体方案需在全面考虑患者的一般情况、器官功能状态、疾病进展速度、是否存在功能性症状、肿瘤负荷、肿瘤分级与分期、肿瘤标志物水平、影像学检查特点（如 SRI 等）、转移灶治疗可及性等问题后，由多学科共同参与制定。

（一）生物治疗

pNEN 的生物治疗主要包括 SSA 和干扰素- α 。

推荐将 SSA 作为控制功能性 pNEN 激素相关症状的一线治疗方案^[122-123]，但需警惕其可能抑制胰高血糖素分泌，进而加重部分胰岛素瘤患者低血糖症状的风险^[124]。SSA 在抗肿瘤增殖方面亦具有一定疗效，并可延长部分患者的无病生存期；其中，长效生长抑素类似物在胃肠胰神经内分泌瘤中的有效性证据更加充分^[125]。由于患者对 SSA 的耐受度通常较好，故对于 G1 级和增殖指数较低的 G2 级 pNET（通常要求 Ki-67 < 10%），若患者无症状、肿瘤负荷较低、进展缓慢、SRI 阳性，可将 SSA 作为抗肿瘤增殖的一线治疗方案（**1A, I 级推荐**）^[125-126]。对于 G3 级 pNET 和 pNEC，目前不推荐选择 SSA 进行抗肿瘤增殖治疗（**3, 专家不推荐**）。

干扰素- α 主要用于控制功能性 pNEN 引起的激素相关症状，且通常作为二线方案联合用于 SSA 治疗失败或 SRI 阴性的患者，其抗肿瘤增殖作用尚不明确^[127-128]。

（二）系统化疗

对于肿瘤分级较高、肿瘤负荷较大或疾病进展较快的局部进展期、转移性 pNEN 患者，优先推荐进行系统化疗。

对于 G1、G2 级 pNET，推荐使用替莫唑胺单药或联合方案治疗，并优先推荐 CAPTEM 方案（**2A, I 级推荐**）^[129-130]；亦可尝试以链脲霉素为基础的联合化疗方案（**2A, II 级推荐**）^[131]。对于 G3 级 pNET，可尝试以替莫唑胺为基础的联合化疗方案^[129-130, 132]。此外，CAPTEM 方案治疗 Ki-67 指数处于 10%~40% 的患者的效果最佳，故优先推荐应用于此类人群^[133]。对

于 pNEC 患者，可选择以铂类为基础的联合化疗方案，如 EP/EC 方案^[134-135]，且该方案可能在 Ki-67 \geq 55%的患者中的有效率更高^[118]；铂类联合伊立替康对晚期 pNEC 也有较好的疗效^[136-137]。

目前尚无公认的二线化疗方案。对于一线治疗方案失败或不耐受的 pNEN 患者，可尝试以奥沙利铂（如 XELOX^[138]、FOLFOX^[139]）、伊立替康（如 FOLFIRI^[140]）或替莫唑胺^[141]为基础的联合化疗方案。

（三）靶向治疗

pNET 的靶向治疗主要包括依维莫司（mTOR 抑制剂）、舒尼替尼（酪氨酸激酶抑制剂）和索凡替尼（酪氨酸激酶抑制剂）。依维莫司适用于中、低级别的进展期 pNET 患者，其在抑制肿瘤生长、延长患者中位无进展生存期方面具有明确价值（**1A, I 级推荐**）^[142]。但依维莫司联合 SSA 可能无法进一步改善患者的远期预后^[143]，且其在化疗、PRRT 等失败的患者中可能引起更高的严重不良反应发生率^[144]。舒尼替尼通常适用于分化较好的进展期 pNET 患者，其能抑制肿瘤生长并延长患者的无进展生存期（**1A, I 级推荐**）^[145]。但对于亚洲人群，标准剂量（37.5 mg/d）的舒尼替尼常引起较严重的不良反应，而适当降低药物剂量（25 mg/d）并不影响舒尼替尼的临床有效性^[146]。索凡替尼同样适用于分化较好的进展期 pNET，其能延长患者的无病生存期，有望成为进展期 pNET 患者新的治疗选择（**1A, I 级推荐**）^[147]。

其他靶向治疗药物，如仑伐替尼^[148]等，亦在中、低级别的进展期 pNET 患者中表现出一定疗效。

（四）PRRT

PRRT 多用于中、低级别且 SRI 检查阳性的进展期 pNET 患者。虽然目前缺乏针对 pNET 的前瞻性随机对照研究，但多数回顾性研究结果仍提示 PRRT 在进展期 pNET 中可能具有较好的疗效，且前瞻性研究结果提示其能延长中肠来源神经内分泌瘤患者的无进展生存期^[95-149]。

放射性核素 ⁹⁰Y 和 ¹⁷⁷Lu 常用于标记 SSA，联合 ⁹⁰Y 和 ¹⁷⁷Lu 的疗法可能在延长患者生存期方面更具优势^[150]，而经肝动脉给药可能改善 PRRT 对肝脏转移灶的治疗效果^[151]。此外，PRRT 联合化疗亦是改善疗效的潜在方法之一^[152]，且该方法在 ¹⁸F-FDG 高摄取的 pNET 中可能有更高的有效率^[153]。

总体而言，PRRT 可改善部分进展期神经内分泌瘤患者的预后，是一种有效的治疗方法，也是目前研究的前沿热点。

（五）症状控制治疗

对于胰岛素瘤患者，可通过少食多餐、静脉滴注葡萄糖等方式维持血糖水平；亦可通过使用二氮嗪（氯甲苯噻嗪）控制胰岛素的分泌（**2A, II 级推荐**）。SSA 可缓解部分胰岛素瘤患者的低血糖症状，其效果可能与肿瘤中相关受体（如 SSTR2、SSTR5）的表达丰度、是否合并肝转移有关^[154]。但对于部分胰岛素瘤患者，SSA 对升糖激素（如胰高血糖素等）分泌的抑制作用可能强于胰岛素，进而加重患者的低血糖症状，故推荐在严密观察下首先尝试短效 SSA 进行症状控制治疗^[155]。此外，依维莫司可导致血糖升高，故对转移性胰岛素瘤引起的低血糖症状也有一定的控制作用^[156]。对于胃泌素瘤患者，推荐将 PPI 作为抑制胃酸过度分泌的首选药物^[157]。但长期使用 PPI 可能导致维生素 B12、镁、铁吸收障碍，并可能增加骨折风险^[158]。部分胃泌素瘤患者的胃酸分泌可能难以在术后立即减少，故应避免术后突然停

用 PPI。

对于其他 RFT 患者，SSA 常能较好地控制激素相关症状^[159]。对于 SSA 疗效不佳的功能性 pNET 患者，可尝试 INF- α 单用或联合 SSA 方案^[160]。对于表现为库欣综合症的 RFT 患者，推荐使用肾上腺皮质激素合成酶抑制剂^[161]或糖皮质激素受体拮抗剂^[162]；若药物治疗效果不佳，则可考虑行肾上腺切除手术。

（六）肝转移瘤的局部治疗

肝脏是最常发生 pNEN 远处转移的器官^[163]。肝转移瘤的局部治疗是手术治疗、药物治疗的重要补充手段。对于不能耐受手术治疗的患者，若肝脏转移瘤负荷较小、肿瘤级别较低或为功能性 pNEN，推荐积极进行肝转移瘤的局部治疗^[164]。对于高级别 pNET、pNEC、肝转移瘤负荷较大的患者，局部治疗的时机及效果尚存争议，但积极治疗仍可能改善此类患者的预后^[165-166]。

肝转移瘤的局部治疗方案主要包括经动脉途径治疗和消融治疗。经动脉途径治疗主要包括肝动脉栓塞、肝动脉化疗栓塞和肝动脉放射性微球栓塞，目前研究结果提示三种治疗方式的效果无显著差异^[167]。对于功能性 pNEN，推荐在肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞治疗前后应用短效 SSA 控制功能性肿瘤激素相关症状；对于肝转移瘤负荷较大（ $\geq 75\%$ ）的患者，通常推荐分期进行介入治疗，且需警惕肿瘤溶解综合征的发生^[166]。肝动脉化疗栓塞治疗后，肝转移瘤的影像学缓解率为 33%~80%，患者的症状缓解率为 60%~95%，患者治疗后的无症状生存期为 18~24 个月，5 年生存率为 50%~65%^[168]；肝动脉栓塞的治疗效果与之近似。消融治疗以射频消融和微波消融应用最广。通常推荐肝转移灶最大径 < 5 cm（ < 3 cm 则更佳^[169]）、转移灶数目 ≤ 5 个的 pNET 患者在进行全身治疗的同时接受消融治疗^[164]。消融治疗亦可获得较高的症状缓解率，症状缓解持续时间为 14~27 个月，治疗后患者的 5 年生存率为 57%~80%^[170]。

pNET 患者接受肝移植治疗后的 5 年生存率为 33%~60%，但多数患者仍会复发，故不推荐将肝移植作为常规治疗手段^[171]。特殊情况下，可参考 Milan 标准及 ENETS 相关推荐，对于年轻（通常 ≤ 55 岁）、中低级别 pNET（通常 Ki-67 $\leq 10\%$ ）、原发灶已行根治性手术治疗、肝脏转移灶瘤负荷 $< 50\%$ （有激素症状者为 $< 75\%$ ）、无肝外转移、近 6 个月病情稳定的患者，可考虑行肝移植手术^[172]。

综上所述：进展期 pNEN 患者的综合治疗手段多样，在选择时应充分评估患者的一般情况和肿瘤特点。SSA 能够较好地控制多数功能性 pNEN 的激素分泌功能，常被作为症状控制治疗的一线方案；在抗肿瘤增殖方面，SSA 适用于分化较好、进展缓慢、肿瘤负荷较低、SRI 阳性的患者，且因其具有较好的耐受性，故可优先使用。系统化疗适用于肿瘤进展较快的 pNEN 患者，通常选择以替莫唑胺或铂类为基础的联合化疗方案，前者主要用于 G2、G3 级 pNET 的治疗，后者多用于 pNEC 的治疗。靶向治疗常用于分化较好的进展期 pNET 患者，其在抑制肿瘤生长、延长患者无进展生存期方面具有较确切的效果，但在使用中应注意剂量调整，以避免严重不良反应的发生。PRRT 适用于中低级别且 SRI 阳性的进展期神经内分泌瘤患者，其在 pNET 中的疗效尚缺乏前瞻性研究验证，但多数回顾性研究均肯定了其有效性。针对肝转移瘤的局部治疗是手术及药物治疗的重要补充手段，推荐对合并肝转移的中低级别或功能性 pNEN 积极进行转移瘤的局部治疗，但不推荐将肝移植作为常规治疗方法。总体而

言，进展期 pNEN 综合治疗手段的先后顺序尚无统一标准，不同治疗手段间的优劣性亦缺乏对比研究，临床选择时应结合患者一般情况、治疗耐受性、肿瘤的分期及病理学特点等因素进行整体考量。

七、预后与随访

pNEN 患者的预后与肿瘤的分类、分级、分期密切相关。pNET 患者的 5 年总体生存率约为 54%，局限性、局部进展性、转移性 pNET 的 5 年相对生存率分别为 93%、77%、27%^[173]，而 pNEC 患者的生存期通常 <1 年^[1, 3]。局限性 pNEN 患者的中位生存时间约为 19 年，转移性 pNEN 约为 20 个月^[3]，而转移性 pNEC 则仅为 8~12 个月^[173]。手术治疗能改善患者预后，无功能性 pNET 患者的术后 5 年生存率为 65%~86%^[4]；功能性 pNET 中，胰岛素瘤的外科治愈率可达 93%^[174]，局限性胃泌素瘤患者的 10 年生存率亦在 90%以上^[175]。

所有 pNEN 均具有恶性潜能，故均应进行规律随访，甚至终身随访。患者的随访计划需结合肿瘤特点、既往治疗方案（如是否接受根治性手术治疗）等因素综合制定。接受长期系统治疗患者的随访问隔应适当缩短，若随访问期出现症状则应随时复诊。随访内容主要包括 CgA、NSE 等血清标志物检查，超声、CT、MRI 等常规影像学检查，以及 SRI/⁶⁸Ga-SSA、¹⁸F-FDG PET-CT 等特殊影像学检查；对于功能性 pNEN，还应监测相应的生化指标（如血糖等）及激素水平（如胰岛素、胃泌素等）。对疑诊或表现为 MEN1 的患者，需定期对甲状旁腺、垂体、胸腺、肾上腺进行相关激素及影像学的评估。

对于接受根治性手术治疗的 pNET 患者，术后应每 6~12 个月随访 1 次，并行血清学及常规影像学检查；对胰岛素瘤等恶性程度较低的肿瘤，可适当延长随访问隔至 12~24 个月。对未行手术治疗的低危 pNET 患者，第 1 年应每 3 个月随访 1 次，并行常规血清学及影像学检查；若患者病情稳定，之后 3 年应每 6 个月随访 1 次，直至每 12 个月随访 1 次。对于接受姑息或减瘤手术，以及未接受手术治疗的局部进展期和转移性 pNET 患者，应每 3~6 个月随访 1 次，除行常规血清学及影像学检查外，还可视患者病情变化适时行 SRI 等特殊影像学检查。pNEC 患者的随访问隔和计划应按照胰腺癌的相关要求进行，并适时进行 ¹⁸F-FDG PET-CT 等特殊影像学检查。

综上所述：推荐对所有 pNEN 患者进行长期、规律的随访。对于未接受手术治疗的低危 pNET 患者，随访的目的主要是监测原发肿瘤的进展及可能出现的肿瘤转移；对于接受根治性手术的患者，随访的目的主要是除外肿瘤原位复发和异时性肿瘤转移的发生；对于进展期和转移性 pNEN 患者，随访的目的主要在于评估疗效，并适时更换治疗方案。临床医师应根据患者类型、肿瘤特点及随访目的确定合适的随访时间和检查方式。通常建议常规行血液指标检查及常规超声检查，CT 等常规影像学检查可每 6~12 个月复查一次，SRI 等特殊影像学检查需参考患者初诊时的结果及临床需要每 12~24 个月复查一次。

八、附录

本指南参考中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会的相关意见，对证据特征（附表 1）及推荐等级（附表 2）进行分类。如无特殊说明，则所列证据及推荐等级为“2A，I 级推荐”；为避免歧义，对部分推荐进行了额外说明。

附表 1 本指南使用的指南证据特征分类

类别	水平	来源	专家共识度
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识，但争议小
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例对照研究	一致共识
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例对照研究	基本一致共识，但争议小
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识，且争议大

附表 2 本指南使用的指南证据等级分类

推荐等级	标准
I 级推荐	一般情况下，将 1A 类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐。具体来说，I 级推荐具有如下特征：可及性好的普适性诊治措施（包括适应证明确），肿瘤治疗价值相对稳定，基本为国家医保所收录；I 级推荐的确定，不因商业医疗保险而改变，主要考虑的因素是患者的明确获益性
II 级推荐	一般情况下，将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A 类证据作为 II 级推荐。具体来说，II 级推荐具有如下特征：在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据，但是可及性差或者效价比低，已超出平民经济承受能力的药物或治疗措施；对于获益明显但价格昂贵的措施，以肿瘤治疗价值为主要考虑因素，也可以作为 II 级推荐
III 级推荐	对于正在探索的诊治手段，虽然缺乏强有力的循证医学证据，但是专家组具有一致共识的，可以作为 III 级推荐供医疗人员参考
不推荐或反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的，甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术，专家组具有一致共识的，应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

中华医学会外科学分会胰腺外科学组成员（按姓氏首字母排序）：蔡守旺（解放军总医院第一医学中心），陈汝福（广东省人民医院），傅德良（复旦大学附属华山医院），葛春林（中国医科大学附属第一医院），郝纯毅（北京大学肿瘤医院），郝继辉（天津医科大学肿瘤医院），黄鹤光（福建医科大学附属协和医院），简志祥（广东省人民医院），金钢（海军军医大学附属长海医院），李非（首都医科大学宣武医院），李海民（空军军医大学西京医院），李升平（中山大学附属肿瘤医院），李维勤（东部战区总医院），李宜雄（中南大学湘雅医院），梁廷波（浙江大学医学院附属第一医院），刘续宝（四川大学华西医院），楼文晖（复旦大学附属中山医院），苗毅（南京医科大学第一附属医院），牟一平（浙江省人民医院），彭承宏（上海交通大学医学院附属瑞金医院），秦仁义（华中科技大学同济医学院附属同济医院），邵成浩（海军军医大学附属长征医院），孙备（哈尔滨医科大学附属第一医院），谭广（大连医科大学附属第一医院），王槐志（中国科学院大学重庆医院），王磊（山东大学齐鲁医院），王巍（复旦大学附属华东医院），王伟林（浙江大学医学院附属第二医院），韦军民（北京医院），吴河水（华中科技大学同济医学院附属协和医院），吴文铭（中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院），仵正（西安交通大学第一附属医院），闫长青（河北医科大学第二医院），杨尹默（北京大学第一医院），殷晓煜（中

山大学附属第一医院)，虞先濬（复旦大学附属肿瘤医院），原春辉（北京大学第三医院），赵玉沛（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院）

执笔专家：吴文铭、陈洁

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 “中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2017-I2M-1-001）”对会议提供支持；北京协和医院基本外科王先泽医师对指南中参考文献的收集、更新、整理和整合工作，以及对指南历次共识会议的组织协调工作

作者贡献声明 赵玉沛院士领导了指南更新项目、组织了指南编辑委员会（编委会）并任命吴文铭教授和陈洁教授全权负责编委会对指南的撰写工作。吴文铭教授和陈洁教授共同起草了指南初稿，并组织编委会其他成员依照指南编写流程对指南初稿进行审校。在吴文铭教授和陈洁教授的主持和参与下，白春梅教授、依荷芭丽·迟教授、杜奕奇教授、冯仕庭教授、霍力教授、姜玉新教授、李景南教授、楼文晖教授、罗杰教授、邵成浩教授、沈琳教授、王峰教授、王理伟教授、王鸥教授、王于教授、吴焕文教授、邢小平教授、徐建明教授、薛华丹教授、薛玲教授、杨扬教授、虞先濬教授、原春辉教授、赵宏教授、朱雄增教授共同参加了三轮指南修订会议，并根据各自专业对指南的相应章节进行了修订。吴文铭教授、陈洁教授、白春梅教授、霍力教授、姜玉新教授、邢小平教授、薛华丹教授、薛玲教授作为各自章节的负责人，参加或委派代表参加了指南定稿会并对指南终稿内容进行确认。吴文铭教授和陈洁教授对指南终稿全文进行了最终审校后，所有作者均通过了指南终稿并形成指南定稿，同时签署了作者贡献声明及版权转让协议。

参考文献

- [1] WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th ed. World Health Organization Press; 2019.
- [2] Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes[J].Cancer, 2015, 121（4）： 589-597. DOI: 10.1002/cncr.29099.
- [3] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [4] Fan JH, Zhang YQ, Shi SS, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china[J].Oncotarget, 2017, 8(42): 71699-71708. DOI: 10.18632/oncotarget.17599.
- [5] Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis[J].J Gastroenterol, 2015, 50（1）： 58-64. DOI: 10.1007/s00535-014-0934-2.
- [6] Wu W, Jin G, Li H, et al. The current surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms in China: a national wide cross-sectional study. Journal of Pancreatology, 2019, 2（2）:35-42.

- [7] Amin MB, Edge, S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
- [8] 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.8193.
- [9] Crona J, Norlén O, Antonodimitrakis P, et al. Multiple and Secondary Hormone Secretion in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumours[J].J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): 445-452. DOI: 10.1210/jc.2015-2436.
- [10] Grant CS. Insulinoma[J].Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005, 19(5): 783-798. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.05.008.
- [11] Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors[J].Gastroenterology, 2008, 135(5): 1469-1492. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
- [12] Gao H, Wang W, Xu H, et al. Distinct clinicopathological and prognostic features of insulinoma with synchronous distant metastasis[J].Pancreatology, 2019, 19(3): 472-477. DOI: 10.1016/j.pan.2019.02.011.
- [13] Whipple AO, Frantz VK. ADENOMA OF ISLET CELLS WITH HYPERINSULINISM: A REVIEW[J].Ann Surg, 1935, 101(6): 1299-1335. DOI: 10.1097/00000658-193506000-00001.
- [14] Alexakis N, Connor S, Ghaneh P, et al. Hereditary pancreatic endocrine tumours[J].Pancreatology, 2004, 4(5): 417-435. DOI: 10.1159/000079616.
- [15] Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) [J].Neuroendocrinology, 2006, 84(3): 173-182. DOI: 10.1159/000098009.
- [16] Gibril F, Schumann M, Pace A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature[J].Medicine (Baltimore), 2004, 83(1): 43-83. DOI: 10.1097/01.md.0000112297.72510.32.
- [17] Luo G, Liu Z, Guo M, et al. A comprehensive comparison of clinicopathologic and imaging features of incidental/symptomatic non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: A retrospective study of a single center[J].Pancreatology, 2015, 15(5): 519-524. DOI: 10.1016/j.pan.2015.08.009.
- [18] Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies[J].Cancer, 2008, 113(7 Suppl): 1807-1843. DOI: 10.1002/cncr.23648.
- [19] Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1[J].Endocrinol Metab Clin North Am, 2000, 29(3): 541-567. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70150-x.
- [20] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and

- Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors[J].*Neuroendocrinology*, 2016, 103 (2) : 153-171. DOI: 10.1159/000443171.
- [21] Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, et al. Surgical management of pancreatic endocrine tumors[J].*Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6 (7) : 419-428. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.82.
- [22] Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis[J].*PLoS One*, 2015, 10 (4) : e0124884. DOI: 10.1371/journal.pone.0124884.
- [23] Han X, Zhang C, Tang M, et al. The value of serum chromogranin A as a predictor of tumor burden, therapeutic response, and nomogram-based survival in well-moderate nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases[J].*Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27 (5) : 527-535. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000332.
- [24] Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors[J].*J Endocrinol Invest*, 2004, 27 (1) : 6-11. DOI: 10.1007/BF03350903.
- [25] Baudin E, Bidart JM, Bachelot A, et al. Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors[J].*Ann Oncol*, 2001, 12 Suppl 2: S79-82. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_2.s79.
- [26] Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors[J].*Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 8126087. DOI: 10.1155/2018/8126087.
- [27] Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role[J].*Ann Oncol*, 2003, 14 (7) : 1135-1141. DOI: 10.1093/annonc/mdg279.
- [28] Qiao XW, Qiu L, Chen YJ, et al. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas[J].*BMC Endocr Disord*, 2014, 14: 64. DOI: 10.1186/1472-6823-14-64.
- [29] Korse CM, Taal BG, Vincent A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments[J].*Eur J Cancer*, 2012, 48 (5) : 662-671. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.08.012.
- [30] Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus[J].*J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (12) : 3741-3749. DOI: 10.1210/jc.2011-0666.
- [31] Chen L, Zhang Y, Lin Y, et al. The role of elevated serum procalcitonin in neuroendocrine neoplasms of digestive system[J].*Clin Biochem*, 2017, 50 (18) : 982-987. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.06.010.
- [32] Tao M, Yuan C, Xiu D, et al. Analysis of risk factors affecting the prognosis of pancreatic

- neuroendocrine tumors[J].Chin Med J (Engl) , 2014, 127 (16) : 2924-2928.
- [33] Öberg K, Califano A, Strosberg JR, et al. A meta-analysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood[J].Ann Oncol, 2020, 31 (2) : 202-212. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.003.
- [34] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J].J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (3) : 709-728. DOI: 10.1210/jc.2008-1410.
- [35] Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature[J].Medicine (Baltimore), 2006, 85 (6) : 295-330. DOI: 10.1097/01.md.0000236956.74128.76.
- [36] Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis--a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature[J].Medicine (Baltimore) , 2001, 80 (3) : 189-222. DOI: 10.1097/00005792-200105000-00005.
- [37] Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features[J].Medicine (Baltimore) , 2006 , 85 (6) : 331-364. DOI: 10.1097/MD.0b013e31802b518c.
- [38] Corleto VD, Annibale B, Gibril F, et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask , complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome?[J].Aliment Pharmacol Ther , 2001 , 15 (10) : 1555-1561. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01085.x.
- [39] Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological , Nuclear Medicine & Hybrid Imaging[J].Neuroendocrinology, 2017, 105 (3) : 212-244. DOI: 10.1159/000471879.
- [40] Luo Y, Chen J, Huang K, et al. Early evaluation of sunitinib for the treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms via CT imaging: RECIST 1.1 or Choi Criteria?[J].BMC Cancer, 2017, 17 (1) : 154. DOI: 10.1186/s12885-017-3150-7.
- [41] Luo Y, Dong Z, Chen J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumours: correlation between MSCT features and pathological classification[J].Eur Radiol, 2014, 24 (11) : 2945-2952. DOI: 10.1007/s00330-014-3317-4.
- [42] Luo Y, Chen X, Chen J, et al. Preoperative Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Grading Based on Enhanced Computed Tomography Imaging: Validation of Deep Learning with a Convolutional Neural Network[J].Neuroendocrinology, 2020, 110 (5) : 338-350. DOI: 10.1159/000503291.
- [43] Liu Y, Chen W, Cui W, et al. Quantitative Pretreatment CT Parameters as Predictors of

- Tumor Response of Neuroendocrine Tumor Liver Metastasis to Transcatheter Arterial Bland Embolization[J].*Neuroendocrinology*, 2020, 110 (7-8) : 697-704. DOI: 10.1159/000504257.
- [44] Liang W, Yang P, Huang R, et al. A Combined Nomogram Model to Preoperatively Predict Histologic Grade in Pancreatic Neuroendocrine Tumors[J].*Clin Cancer Res*, 2019, 25 (2) : 584-594. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1305.
- [45] Zhu L, Wu WM, Xue HD, et al. Sporadic insulinomas on volume perfusion CT: dynamic enhancement patterns and timing of optimal tumour-parenchyma contrast[J].*Eur Radiol*, 2017, 27 (8) : 3491-3498. DOI: 10.1007/s00330-016-4709-4.
- [46] Zhu L, Xue HD, Sun H, et al. Isoattenuating insulinomas at biphasic contrast-enhanced CT: frequency, clinicopathologic features and perfusion characteristics[J].*Eur Radiol*, 2016, 26 (10) : 3697-3705. DOI: 10.1007/s00330-016-4216-7.
- [47] Zhu L, Xue HD, Sun H, et al. Insulinoma detection with MDCT: is there a role for whole-pancreas perfusion?[J].*AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208 (2) :306-314.DOI: 10.2214/AJR.16.16351.
- [48] Li J, Chen XY, Xu K, et al. Detection of insulinoma: one-stop pancreatic perfusion CT with calculated mean temporal images can replace the combination of bi-phasic plus perfusion scan[J].*Eur Radiol*, 2020, 30 (8) : 4164-4174. DOI: 10.1007/s00330-020-06657-4.
- [49] d', Assignies G, Couvelard A, et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors[J].*Radiology*, 2009, 250 (2) : 407-416. DOI: 10.1148/radiol.2501080291.
- [50] Zhu L, Xue H, Sun Z, et al. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection[J].*J Magn Reson Imaging*, 2017, 46 (6) : 1648-1655. DOI: 10.1002/jmri.25709.
- [51] He M, Xu J, Sun Z, et al. Prospective Comparison of Reduced Field-of-View (rFOV) and Full FOV (fFOV) Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in the Assessment of Insulinoma: Image Quality and Lesion Detection[J].*Acad Radiol*, 2020, 27 (11) : 1572-1579. DOI: 10.1016/j.acra.2019.11.019.
- [52] Pamuklar E, Semelka RC. MR imaging of the pancreas[J].*Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2005, 13 (2) : 313-330. DOI: 10.1016/j.mric.2005.03.012.
- [53] Sun H, Zhou J, Liu K, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: MR imaging features preoperatively predict lymph node metastasis[J].*Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44 (3) : 1000-1009. DOI: 10.1007/s00261-018-1863-y.
- [54] Tirumani SH, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, et al. Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent[J].*Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(9): 2329-2339. DOI: 10.1007/s00261-018-1496-1.

- [55] Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours[J].*Eur J Nucl Med*, 1998, 25 (10) : 1396-1403. DOI: 10.1007/s002590050314.
- [56] Dietrich CF , Jenssen C. Modern ultrasound imaging of pancreatic tumors[J].*Ultrasonography*, 2020, 39 (2) : 105-113. DOI: 10.14366/usg.19039.
- [57] Wu W, Chen MH, Yin SS, et al. The role of contrast-enhanced sonography of focal liver lesions before percutaneous biopsy[J].*AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187 (3) : 752-761. DOI: 10.2214/AJR.05.0535.
- [58] Liu Y, Shi S, Hua J, et al. Differentiation of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas from pancreatic neuroendocrine tumors by using endoscopic ultrasound[J].*Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44 (6) : 947-953. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.02.002.
- [59] Di Leo M, Poliani L, Rahal D, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumours: The Role of Endoscopic Ultrasound Biopsy in Diagnosis and Grading Based on the WHO 2017 Classification[J].*Dig Dis*, 2019, 37 (4) : 325-333. DOI: 10.1159/000499172.
- [60] Choi JH, Park DH, Kim MH, et al. Outcomes after endoscopic ultrasound-guided ethanol-lipiodol ablation of small pancreatic neuroendocrine tumors[J].*Dig Endosc*, 2018, 30 (5) : 652-658. DOI: 10.1111/den.13058.
- [61] He G, Wang J, Chen B, et al. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors treatment and value of endoscopic ultrasonography in pre-operation assess and post-operation follow-up: a prospective study of 224 cases in a single medical center[J].*Surg Endosc*, 2016, 30 (10) : 4206-4213. DOI: 10.1007/s00464-015-4729-1.
- [62] Li W, An L, Liu R, et al. Laparoscopic ultrasound enhances diagnosis and localization of insulinoma in pancreatic head and neck for laparoscopic surgery with satisfactory postsurgical outcomes[J].*Ultrasound Med Biol*, 2011, 37 (7) : 1017-1023. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.04.003.
- [63] Ruf J, Heuck F, Schiefer J, et al. Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors[J].*Neuroendocrinology*, 2010, 91 (1) : 101-109. DOI: 10.1159/000265561.
- [64] Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study[J].*J Nucl Med*, 2016, 57 (5) : 715-720. DOI: 10.2967/jnumed.115.167445.
- [65] Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy , 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET[J].*J Nucl Med*, 2010, 51 (5) : 704-712. DOI: 10.2967/jnumed.109.069765.
- [66] Rinzivillo M, Partelli S, Prosperi D, et al. Clinical usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnostic algorithm of advanced entero-pancreatic

- neuroendocrine neoplasms[J].*Oncologist* , 2018 , 23 (2) : 186-192. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0278.
- [67] Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, et al. Grade increases in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor metastases compared to the primary tumor[J].*Neuroendocrinology*, 2016, 103 (5) : 452-459. DOI: 10.1159/000439434.
- [68] Botling J, Lamarca A, Bajic D, et al. Longitudinal increase in Ki67 and high-grade transformation in pancreatic neuroendocrine tumours (PNETs) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (suppl_5) :v564-v573.
- [69] Rindi G, Bordi C, La Rosa S, et al. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report[J].*Dig Liver Dis* , 2011 , 43 Suppl 4 : S356-360. DOI: 10.1016/S1590-8658 (11) 60591-4.
- [70] Schmitt AM, Riniker F, Anlauf M, et al. Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases[J].*Am J Surg Pathol*, 2008, 32(3) : 420-425. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318158a397.
- [71] Sangoi AR, Ohgami RS, Pai RK, et al. PAX8 expression reliably distinguishes pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors from ileal and pulmonary well-differentiated neuroendocrine tumors and pancreatic acinar cell carcinoma[J].*Mod Pathol*, 2011, 24 (3) : 412-424. DOI: 10.1038/modpathol.2010.176.
- [72] Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association[J].*Gastroenterology*, 2014, 146 (1) : 291-304.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.004.
- [73] Goode PN, Farndon JR, Anderson J, et al. Diazoxide in the management of patients with insulinoma[J].*World J Surg*, 1986, 10 (4) : 586-592. DOI: 10.1007/BF01655532.
- [74] Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome[J].*Expert Opin Pharmacother* , 2013 , 14 (3) : 307-321. DOI: 10.1517/14656566.2013.767332.
- [75] Oberg KE, Reubi JC, Kwkkeboom DJ, et al. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy[J].*Gastroenterology* , 2010 , 139 (3) : 742-753 , 753.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.002.
- [76] Eldor R, Glaser B, Fraenkel M, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome - cumulative experience with an elusive endocrine tumour[J].*Clin Endocrinol (Oxf)* , 2011, 74 (5) : 593-598. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.03967.x.
- [77] Graham GW, Unger BP, Coursin DB. Perioperative management of selected endocrine disorders[J].*Int Anesthesiol Clin* , 2000 , 38 (4) : 31-67. DOI: 10.1097/00004311-200010000-00004.
- [78] Chua TC, Yang TX, Gill AJ, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Enucleation Versus Standardized Resection for Small Pancreatic Lesions[J].*Ann Surg Oncol*, 2016, 23

- (2) : 592-599. DOI: 10.1245/s10434-015-4826-3.
- [79] Tian F, Hong XF, Wu WM, et al. Propensity score-matched analysis of robotic versus open surgical enucleation for small pancreatic neuroendocrine tumours[J].Br J Surg, 2016, 103 (10) : 1358-1364. DOI: 10.1002/bjs.10220.
- [80] Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms[J].Br J Surg, 2017, 104 (1) : 34-41. DOI: 10.1002/bjs.10312.
- [81] Lee LC, Grant CS, Salomao DR, et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management[J].Surgery, 2012, 152 (6) : 965-974. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.038.
- [82] Lombardi M, De Lio N, Funel N, et al. Prognostic factors for pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNET) and the risk of small non-functioning pNET[J].J Endocrinol Invest, 2015, 38 (6) : 605-613. DOI: 10.1007/s40618-014-0219-x.
- [83] Liu Y, Ye S, Zhu Y, et al. Impact of tumour size on metastasis and survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumours (PNETs): A population based study[J].J Cancer, 2019, 10 (25) : 6349-6357. DOI: 10.7150/jca.27779.
- [84] Weilin M, Xu H, Yang L, et al. Propensity score-matched analysis of clinical outcome after enucleation versus regular pancreatectomy in patients with small non-functional pancreatic neuroendocrine tumors[J].Pancreatology, 2020, 20 (2) : 169-176. DOI: 10.1016/j.pan.2019.12.007.
- [85] Mao R, Zhao H, Li K, et al. Outcomes of Lymph Node Dissection for Non-metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Propensity Score-Weighted Analysis of the National Cancer Database[J].Ann Surg Oncol, 2019, 26 (9) : 2722-2729. DOI: 10.1245/s10434-019-07506-5.
- [86] Sallinen V, Haglund C, Seppänen H. Outcomes of resected nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: Do size and symptoms matter?[J].Surgery, 2015, 158 (6) : 1556-1563. DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.035.
- [87] Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size[J].Ann Surg Oncol, 2013, 20 (9) : 2815-2821. DOI: 10.1245/s10434-013-3005-7.
- [88] Curran T, Pockaj BA, Gray RJ, et al. Importance of lymph node involvement in pancreatic neuroendocrine tumors: impact on survival and implications for surgical resection[J].J Gastrointest Surg, 2015, 19 (1) : 152-160; discussion 160. DOI: 10.1007/s11605-014-2624-z.
- [89] Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) [J].Ann Surg, 2014, 259 (2) : 197-203. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000348.
- [90] Yang M, Zeng L, Zhang Y, et al. Surgical treatment and clinical outcome of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a 14-year experience from one single

- center[J].*Medicine* (Baltimore) , 2014 , 93 (22) : e94. DOI: 10.1097/MD.0000000000000094.
- [91] Wu L, Sahara K, Tsilimigras DI, et al. Therapeutic index of lymphadenectomy among patients with pancreatic neuroendocrine tumors: A multi-institutional analysis[J].*J Surg Oncol*, 2019, 120 (7) : 1080-1086. DOI: 10.1002/jso.25689.
- [92] Luo G, Jin K, Cheng H, et al. Revised nodal stage for pancreatic neuroendocrine tumors[J].*Pancreatology*, 2017, 17 (4) : 599-604. DOI: 10.1016/j.pan.2017.06.003.
- [93] Sahara K, Tsilimigras DI, Mehta R, et al. Trends in the Number of Lymph Nodes Evaluated Among Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States: A Multi-Institutional and National Database Analysis[J].*Ann Surg Oncol*, 2020, 27 (4) : 1203-1212. DOI: 10.1245/s10434-019-08120-1.
- [94] Zhang XF, Lopez-Aguilar AG, Poultides G, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for pancreatic neuroendocrine tumors: An analysis from the U.S. neuroendocrine tumor study group[J].*J Surg Oncol*, 2019, 120 (2) : 231-240. DOI: 10.1002/jso.25481.
- [95] Chen L, Chen J. Perspective of neo-adjuvant/conversion and adjuvant therapy for pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Pancreatology*, 2019, 2 (3) : 91-99. DOI: 10.1097/JP9.0000000000000023.
- [96] Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients[J].*Surgery*, 2001, 130 (6) : 1078-1085. DOI: 10.1067/msy.2001.118367.
- [97] Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival[J].*J Am Coll Surg*, 2003, 197 (1) : 29-37. DOI: 10.1016/S1072-7515 (03) 00230-8.
- [98] Kleine M, Schrem H, Vondran FW, et al. Extended surgery for advanced pancreatic endocrine tumours[J].*Br J Surg*, 2012, 99 (1) : 88-94. DOI: 10.1002/bjs.7681.
- [99] Lin C, Dai H, Hong X, et al. The prognostic impact of primary tumor resection in pancreatic neuroendocrine tumors with synchronous multifocal liver metastases[J].*Pancreatology*, 2018, 18 (5) : 608-614. DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.014.
- [100] Schurr PG, Strate T, Rese K, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience[J].*Ann Surg*, 2007, 245 (2) : 273-281. DOI: 10.1097/01.sla.0000232556.24258.68.
- [101] Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease[J].*Br J Surg*, 2009, 96 (2) : 175-184. DOI: 10.1002/bjs.6468.
- [102] Jin K, Xu J, Chen J, et al. Surgical management for non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms with synchronous liver metastasis: A consensus from the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors (CSNET) [J].*Int J Oncol*, 2016, 49 (5) : 1991-2000. DOI: 10.3892/ijo.2016.3711.

- [103] De Jong MC, Farnell MB, Sclabas G, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis[J].*Ann Surg*, 2010, 252 (1) : 142-148. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dbb7a7.
- [104] Bertani E, Fazio N, Botteri E, et al. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: possible indications for a multimodal approach[J].*Surgery*, 2014, 155 (4) : 607-614. DOI: 10.1016/j.surg.2013.12.024.
- [105] Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system[J].*Ann Oncol*, 2004, 15 (6) : 966-973. DOI: 10.1093/annonc/mdh216.
- [106] Han X, Lou W. Concomitant pancreatic neuroendocrine tumors in hereditary tumor syndromes: who, when and how to operate?[J].*J Pancreatol*, 2019, 2 (2) :48-53. DOI: 10.1097/JP9.000000000000016.
- [107] Yates CJ, Newey PJ, Thakker RV. Challenges and controversies in management of pancreatic neuroendocrine tumours in patients with MEN1[J].*Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3 (11) : 895-905. DOI: 10.1016/S2213-8587 (15) 00043-1.
- [108] Nell S, Verkooijen HM, Pieterman C, et al. Management of MEN1 Related Nonfunctioning Pancreatic NETs: A Shifting Paradigm: Results From the DutchMEN1 Study Group[J].*Ann Surg*, 2018, 267 (6) : 1155-1160. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002183.
- [109] Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, et al. Long-term Follow-up of MEN1 Patients Who Do Not Have Initial Surgery for Small ≤ 2 cm Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors, an AFCE and GTE Study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines[J].*Ann Surg*, 2018, 268 (1) : 158-164. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002191.
- [110] Kim H, Song KB, Hwang DW, et al. Time-trend and recurrence analysis of pancreatic neuroendocrine tumors[J].*Endocr Connect*, 2019, 8 (7) : 1052-1060. DOI: 10.1530/EC-19-0282.
- [111] Chouliaras K, Newman NA, Shukla M, et al. Analysis of recurrence after the resection of pancreatic neuroendocrine tumors[J].*J Surg Oncol*, 2018, 118 (3) : 416-421. DOI: 10.1002/jso.25146.
- [112] Gao H, Liu L, Wang W, et al. Novel recurrence risk stratification of resected pancreatic neuroendocrine tumor[J].*Cancer Lett*, 2018, 412 : 188-193. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.10.036.
- [113] Dong DH, Zhang XF, Lopez-Aguilar AG, et al. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: defining patterns and time course of recurrence[J].*HPB (Oxford)*, 2020, 22 (2) : 215-223. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.05.020.
- [114] Marchegiani G, Landoni L, Andrianello S, et al. Patterns of Recurrence after Resection for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Who, When, and Where?[J].*Neuroendocrinology*, 2019, 108 (3) : 161-171. DOI: 10.1159/000495774.

- [115] Ausania F, Senra Del Rio P, Gomez-Bravo MA, et al. Can we predict recurrence in WHO G1-G2 pancreatic neuroendocrine neoplasms? Results from a multi-institutional Spanish study[J].*Pancreatology*, 2019, 19 (2) : 367-371. DOI: 10.1016/j.pan.2019.01.007.
- [116] Dong DH, Zhang XF, Poultides G, et al. Impact of tumor size and nodal status on recurrence of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors ≤ 2 cm after curative resection: A multi-institutional study of 392 cases[J].*J Surg Oncol*, 2019, 120 (7) : 1071-1079. DOI: 10.1002/jso.25716.
- [117] Zhou B, Duan J, Yan S, et al. Prognostic factors of long-term outcome in surgically resectable pancreatic neuroendocrine tumors: A 12-year experience from a single center[J].*Oncol Lett*, 2017, 13 (3) : 1157-1164. DOI: 10.3892/ol.2017.5561.
- [118] Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3) : the NORDIC NEC study[J].*Ann Oncol*, 2013, 24 (1) : 152-160. DOI: 10.1093/annonc/mds276.
- [119] 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 (Baltimore)*, 2018, 97 (41) : e12784. DOI: 10.1097/MD.00000000000012784.
- [120] Barrett JR, Rendell V, Pokrzywa C, et al. Adjuvant therapy following resection of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors provides no recurrence or survival benefit[J].*J Surg Oncol*, 2020, 121 (7) : 1067-1073. DOI: 10.1002/jso.25896.
- [121] Gao S, Shi X, Ma H, et al. The effect of using long-acting octreotide as adjuvant therapy for patients with grade 2 pancreatic neuroendocrine tumors after radical resection[J].*J Pancreatol*, 2020, 3 (4) : 167 - 172. DOI: 10.1097/JP9.0000000000000058.
- [122] Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue[J].*N Engl J Med*, 1986, 315 (11) : 663-666. DOI: 10.1056/NEJM198609113151102.
- [123] Ruszniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide[J].*Neuroendocrinology*, 2004, 80 (4) : 244-251. DOI: 10.1159/000082875.
- [124] Rinke A, Krug S. Neuroendocrine tumours - Medical therapy: Biological[J].*Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, 30 (1) : 79-91. DOI: 10.1016/j.beem.2015.09.004.
- [125] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors[J].*N Engl J Med*, 2014, 371 (3) : 224-233. DOI: 10.1056/NEJMoa1316158.
- [126] Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the

- PROMID Study Group[J].*J Clin Oncol*, 2009, 27 (28) : 4656-4663. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
- [127] Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors : a review[J].*Digestion*, 2000, 62 Suppl 1: 92-97. DOI: 10.1159/000051862.
- [128] Pavel ME, Baum U, Hahn EG, et al. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas[J].*J Interferon Cytokine Res*, 2006, 26 (1) : 8-13. DOI: 10.1089/jir.2006.26.8.
- [129] de Mestier L, Walter T, Brixi H, et al. Comparison of Temozolomide-Capecitabine to 5-Fluorouracil-Dacarbazine in 247 Patients with Advanced Digestive Neuroendocrine Tumors Using Propensity Score Analyses[J].*Neuroendocrinology*, 2019, 108(4) : 343-353. DOI: 10.1159/000498887.
- [130] 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. DOI: 10.1530/ERC-16-0147.
- [131] Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas[J].*J Clin Oncol*, 2004, 22 (23) : 4762-4771. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.024.
- [132] Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (15_suppl) : 4004. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4004.
- [133] Wang W, Zhang Y, Peng Y, et al. A Ki-67 index to predict treatment response to the capecitabine temozolomide (CAPTEM) regimen in neuroendocrine neoplasms: a retrospective multicenter study[J].*Neuroendocrinology*, 2020[published online ahead of print July 15,2020]. DOI: 10.1159/000510159.
- [134] Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin[J].*Br J Cancer*, 1999, 81 (8) : 1351-1355. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690325.
- [135] Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas[J].*Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40 (4) : 313-318. DOI: 10.1093/jjco/hyp173.
- [136] Lu ZH, Li J, Lu M, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin plus irinotecan chemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas[J].*Med Oncol*, 2013, 30 (3) : 664. DOI: 10.1007/s12032-013-0664-y.
- [137] Nakano K, Takahashi S, Yuasa T, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas[J].*Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42 (8) : 697-703. DOI: 10.1093/jjco/hys085.
- [138] Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine

- tumours?[J].*Cancer Chemother Pharmacol* , 2007 , 59 (5) : 637-642. DOI: 10.1007/s00280-006-0306-6.
- [139] Hadoux J, Malka D, Planchard D, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma[J].*Endocr Relat Cancer* , 2015 , 22 (3) : 289-298. DOI: 10.1530/ERC-15-0075.
- [140] Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3[J].*Endocr Relat Cancer* , 2012 , 19 (6) : 751-757. DOI: 10.1530/ERC-12-0002.
- [141] Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors[J].*J Clin Oncol* , 2012 , 30 (24) : 2963-2968. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.3147.
- [142] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors[J].*N Engl J Med* , 2011 , 364 (6) : 514-523. DOI: 10.1056/NEJMoa1009290.
- [143] Kulke MH, Ruzniewski P, Van Cutsem E, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial[J].*Ann Oncol* , 2017 , 28 (6) : 1309-1315. DOI: 10.1093/annonc/mdx078.
- [144] Panzuto F, Rinzivillo M, Fazio N, et al. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors[J].*Oncologist* , 2014 , 19 (9) : 966-974. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0037.
- [145] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1003825.
- [146] Wang Y, Jin K, Tan H, et al. Sunitinib is effective and tolerable in Chinese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter retrospective study in China[J].*Cancer Chemother Pharmacol* , 2017 , 80 (3) : 507-516. DOI: 10.1007/s00280-017-3367-9.
- [147] Xu J, Shen L, Bai C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J].*Lancet Oncol* , 2020 , 21 (11) : 1489-1499. DOI: 10.1016/S1470-2045 (20) 30493-9.
- [148] Capdevila J, Fazio N, Lopez CL, et al. Final results of the TALENT trial (GETNE1509) : a prospective multicohort phase II study of lenvatinib in patients (pts) with G1/G2 advanced pancreatic (panNETs) and gastrointestinal (giNETs) neuroendocrine tumors (NETs) . *J Clin Oncol* , 2019 , 37 (15_suppl) :4106. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4106.
- [149] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177) Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors[J].*N Engl J Med* , 2017 , 376 (2) : 125-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.

- [150] Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90) Y-DOTA]-TOC versus [(90) Y-DOTA]-TOC plus [(177) Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (10) : 1100-1106. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.2151.
- [151] McStay MK, Maudgil D, Williams M, et al. Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial 90Y-DOTA-*lanreotide* as effective palliative therapy[J]. *Radiology*, 2005, 237 (2) : 718-726. DOI: 10.1148/radiol.2372041203.
- [152] Claringbold PG, Brayshaw PA, Price RA, et al. Phase II study of radiopeptide 177Lu-octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38 (2) : 302-311. DOI: 10.1007/s00259-010-1631-x.
- [153] Kashyap R, Hofman MS, Michael M, et al. Favourable outcomes of (177)Lu-octreotate peptide receptor chemoradionuclide therapy in patients with FDG-avid neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42 (2) : 176-185. DOI: 10.1007/s00259-014-2906-4.
- [154] Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152 (5) : 757-767. DOI: 10.1530/eje.1.01901.
- [155] Healy ML, Dawson SJ, Murray RM, et al. Severe hypoglycaemia after long-acting octreotide in a patient with an unrecognized malignant insulinoma[J]. *Intern Med J*, 2007, 37 (6) : 406-409. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01371.x.
- [156] Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (2) : 195-197. DOI: 10.1056/NEJMc0806740.
- [157] Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7 (2) : 169-175. DOI: 10.1517/14656566.7.2.169.
- [158] Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010, 12 (6) : 448-457. DOI: 10.1007/s11894-010-0141-0.
- [159] Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al. Octreotide[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334 (4) : 246-254. DOI: 10.1056/NEJM199601253340408.
- [160] Delaunoy T, Neczyporenko F, Rubin J, et al. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103 (2) : 475-483; quiz 484. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01643.x.
- [161] Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (11) : 4146-4154. DOI: 10.1210/jc.2015-2616.
- [162] Yuen KC, Williams G, Kushner H, et al. Association between mifepristone dose, efficacy,

- and tolerability in patients with cushing syndrome[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21 (10) : 1087-1092. DOI: 10.4158/EP15760.OR.
- [163] Wang YH, Lin Y, Xue L, et al. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms : a single-institution analysis (1995-2012) in South China[J]. *BMC Endocr Disord* , 2012 , 12 : 30. DOI: 10.1186/1472-6823-12-30.
- [164] Farley HA, Pommier RF. Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25 (1) : 217-225. DOI: 10.1016/j.soc.2015.08.010.
- [165] Du S, Ni J, Weng L, et al. Aggressive Locoregional Treatment Improves the Outcome of Liver Metastases from Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors[J]. *Medicine (Baltimore)* , 2015 , 94 (34) : e1429. DOI: 10.1097/MD.0000000000001429.
- [166] Kitano M, Davidson GW, Shirley LA, et al. Transarterial Chemoembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors With Massive Hepatic Tumor Burden: Is the Benefit Worth the Risk?[J]. *Ann Surg Oncol* , 2016 , 23 (12) : 4008-4015. DOI: 10.1245/s10434-016-5333-x.
- [167] Engelman ES, Leon-Ferre R, Naraev BG, et al. Comparison of transarterial liver-directed therapies for low-grade metastatic neuroendocrine tumors in a single institution[J]. *Pancreas*, 2014, 43 (2) : 219-225. DOI: 10.1097/MPA.000000000000030.
- [168] Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 72 (3) : 517-528. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.08.008.
- [169] Kose E, Kahramangil B, Aydin H, et al. Outcomes of laparoscopic tumor ablation for neuroendocrine liver metastases: a 20-year experience[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34 (1) : 249-256. DOI: 10.1007/s00464-019-06759-1.
- [170] Mohan H, Nicholson P, Winter DC, et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26 (7) : 935-942.e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.12.009.
- [171] Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (7) : 2398-2405. DOI: 10.1245/s10434-014-3523-y.
- [172] Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation?[J]. *J Hepatol*, 2007, 47 (4) : 460-466. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.004.
- [173] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 – 2016. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/.
- [174] Feng T, Lv W, Yuan M, et al. Surgical resection of the primary tumor leads to prolonged survival in metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17 (1) : 54. DOI: 10.1186/s12957-019-1597-5.

- [175] Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma[J].Pancreas, 2014, 43 (5) : 675-686. DOI: 10.1097/MPA.000000000000110.

