



· 专家述评 ·



陈洁，主任医师，教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤多学科首席专家，复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤中心主任，头颈及神经内分泌肿瘤内科主任。欧洲神经内分泌肿瘤学会顾问委员会委员，欧洲肿瘤内科学会神经内分泌及内分泌肿瘤学组委员，国际神经内分泌肿瘤联盟医疗顾问委员会委员，中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会主任委员（筹），中国抗癌协会胰腺癌专业委员会神经内分泌肿瘤学组组长，中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会副主任委员，中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组副组长，中国医师协会胰腺病专业委员会胰腺神经内分泌肿瘤委员会副主任委员，中国医疗保健国际交流促进会神经内分泌肿瘤分会常务委员，中国临床肿瘤学会罕见肿瘤专家委员会委员。欧洲神经内分泌肿瘤学会官方杂志*Journal of Neuroendocrinology*高级编委，*Journal of Pancreatology*编委，《中国癌症杂志》编委，《中华消化杂志》通讯编委。长期致力于神经内分泌肿瘤的诊治与研究，发表神经内分泌肿瘤相关论著80余篇，获得国家自然科学基金罕见肿瘤重点专项资助。作为主要执笔人参与中华医学会消化病分会胃肠激素与神经内分泌学组《胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识（2020·广州）》及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）》的制订，作为主编牵头中国抗癌协会首版《中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南（2022年版）》的制订。

神经内分泌肿瘤药物临床试验进展

梁 贇¹，吉顺荣²，虞先濬²，陈 洁¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤中心，头颈及神经内分泌肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，复旦大学胰腺肿瘤研究所，上海市胰腺肿瘤研究所，上海 200032

[摘要] 神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm, NEN）是一类起源于神经内分泌细胞及肽能神经元的高度异质性的少见肿瘤。根据细胞分化的程度，NEN可分为分化好的神经内分泌瘤（neuroendocrine tumor, NET）和分化差的神经内分泌癌（neuroendocrine carcinoma, NEC）。药物治疗是进展期NEN患者首选的全身治疗方式。本文总结了近年来在NEN领域的重要药物临床试验进展，为临床治疗提供参考。

[关键词] 神经内分泌肿瘤；药物；临床试验

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.09.001

中图分类号: R730.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)09-0757-08

Updates on medical treatment for neuroendocrine neoplasm LIANG Yun¹, JI Shunrong², YU Xianjun², CHEN Jie¹ (1. Center for Neuroendocrine Tumors, Department of Head, Neck and Neuroendocrine Oncology, Fudan

基金项目: 国家自然科学基金“罕见肿瘤研究专项”项目(82141104)。

第一作者: 梁贇 (ORCID: 0000-0003-3759-2997), 博士, 主治医师。

通信作者: 陈洁 (ORCID: 0000-0001-8113-3515), 博士, 主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤中心主任, 头颈及神经内分泌肿瘤内科主任, E-mail: chen0jie@hotmail.com。

University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Pancreatic Cancer Institute, Fudan University, Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHEN Jie, E-mail: chen0jie@hotmail.com.

[**Abstract**] Neuroendocrine neoplasm (NEN) is a group of heterogeneous malignancies arising from neuroendocrine cells and peptidergic neurons. According to its cell differentiation, NEN can be divided into two distinct groups as well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) and poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC). For advanced NEN, medication is the preferred treatment. In this article, we reviewed current clinical trials in medical treatment for NEN and aimed to provide treatment reference in clinical practice.

[**Key words**] Neuroendocrine neoplasms; Medicine; Clinical trial

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是一类起源于神经内分泌细胞及肽能神经元的高度异质性的少见肿瘤。随着对NEN认识的加深及检测手段的进步,近年来发病率持续升高^[1]。NEN的常见发病部位为胃、肠、胰腺等部位,其次是支气管肺及胸腺。根据细胞分化的程度,NEN可分为分化好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和分化差的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC),其中NEC分为大细胞NEC和小细胞NEC两种类型,胃肠胰NET根据2019年第5版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)胃肠胰NEN的病理学分级分类标准分为G1、G2和G3^[2],而支气管肺及胸腺NET则根据2021年第5版WHO支气管肺及胸腺NEN的病理学分类分级标准分为典型类癌和非典型类癌^[3]。NEN的治疗方式包括手术治疗、介入治疗、药物治疗及核素治疗等。药物治疗是进展期NEN患者的首选全身治疗方式,包括生物治疗、靶向治疗、化疗及免疫治疗。本文对近年来在NEN领域开展的重要药物临床试验进行综述,旨在为临床治疗提供参考。

1 生物治疗

常用的生物治疗药物为长效生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA),包括长效奥曲肽和长效兰瑞肽。PROMID和CLARINET两大经典药物临床试验^[4-5]分别证实了标准剂量长效奥曲肽和长效兰瑞肽在生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)表达阳性、Ki-67增殖指数<10%、肿瘤负荷低的胃肠胰及原发不明NET中

的疗效。最近发表的GETNE-TRASGU回顾性研究^[6]共纳入535例Ki-67增殖指数≤20%、一线采用SSA治疗的胃肠胰NEN患者,其中50%为长效奥曲肽组,50%为长效兰瑞肽组,结果显示,两组的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)分别为28.0个月和30.1个月,差异无统计学意义($P>0.05$)。目前,SSA的药物临床试验主要集中在临床应用拓展(包括非胃肠胰NET的治疗、增量治疗、维持治疗)及联合治疗方面。

在临床应用拓展方面,SPINET随机双盲Ⅲ期研究^[7]结果提示,SSA除可用于治疗胃肠胰及原发不明NET外,对肺典型/非典型类癌同样有效,该研究共纳入77例晚期肺典型/非典型类癌,经标准剂量兰瑞肽治疗后,兰瑞肽组的治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)为13.3个月,而安慰剂组为9.8个月,其中典型类癌组的PFS达21.9个月,非典型类癌组则为13.8个月。在SSA的增量使用方面,CLARINET FORTE前瞻性Ⅱ期临床试验^[8]结果显示,在标准剂量兰瑞肽治疗后进展的中肠和胰腺NET中,增量使用兰瑞肽可分别额外获得8.3个月和5.6个月的mPFS(其中Ki-67增殖指数≤10%者获益最大),提示对生长缓慢、低级别NET在标准剂量SSA治疗进展后可尝试增量治疗,患者仍有获益。REMINET临床试验^[9-10]探讨了SSA用于维持治疗的效果,G1/G2胰腺及十二指肠NET在一线治疗(化疗或靶向治疗)达到部分缓解(partial response, PR)或稳定(stable disease, SD)后分别予以兰

瑞肽维持或安慰剂治疗,结果显示,使用兰瑞肽维持治疗可显著延长患者的mPFS(19.4个月 vs 7.6个月)和总生存期(overall survival, OS)(未达到 vs 41.9个月),提示SSA可作为一线靶向治疗或化疗后的维持治疗药物。

在联合治疗方面, Liu等^[11]回顾性研究了SSA联合肝动脉介入栓塞(transarterial embolization, TAE)的治疗效果,共纳入116例G1/G2肝转移NET患者,结果显示,总体的mPFS为13.6个月,即使肝转移负荷>50%的患者,亚组分析的mPFS亦可达到12.3个月,远优于PROMID临床试验^[4]中肝转移负荷>50%组SSA单药的4.6个月,提示通过TAE肝内减瘤后可延长SSA的疗效。此外, II期多中心LUNA临床试验^[12]研究了新型SSA长效帕瑞肽联合靶向药物依维莫司治疗进展期肺和胸腺NET的效果,共纳入124例患者,其中肺NET 116例,胸腺NET 8例,于2021年在美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上发布了最新的研究结果。结果显示,帕瑞肽单药组、依维莫司单药组和帕瑞肽联合依维莫司组的mPFS分别为8.51、12.48和16.53个月,提示帕瑞肽联合依维莫司的治疗方案对进展期肺和胸腺NET具有一定效果,但仍需后续III期临床试验验证。

2 靶向治疗

目前NET临床应用的靶向治疗药物包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂依维莫司,以及靶向血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)信号转导通路的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)舒尼替尼和索凡替尼,均被证实对分化好、低级别的NET具有一定疗效^[13-16]。靶向治疗的药物临床试验主要集中于新型TKI类药物的研发及靶向药物在高级别NET/NEC中的应用,主要是联合用药的探索。

仑伐替尼是一种新型多靶点TKI,在针对转移性低级别NET的II期TALENT试验^[17]中,共纳入55例胰腺和56例胃肠NET患者,结果显

示,仑伐替尼在胰腺组获得较高的客观缓解率(objective response rate, ORR)(40.4%),mPFS为15.8个月。该研究^[18]同时分析了系列血浆促血管生成因子与仑伐替尼疗效的关系,结果显示,成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)和促血管生成素2(angiopoietin 2, Ang2)的水平与ORR显著相关,提示FGF2和Ang2可能与仑伐替尼的疗效相关,但仍需进一步研究证实。II/III期AXINET临床试验^[19]旨在评估另一种新型TKI类靶向药物阿昔替尼联合长效奥曲肽在晚期G1/G2非胰腺NET中的疗效,最终独立影像学评估结果显示,联合用药组的mPFS和ORR为16.6个月和13.2%,明显优于单用SSA组的9.9个月和3.2%,提示阿昔替尼联合SSA可能进一步获益。

关于靶向药物在高级别NET和NEC中的应用,也有一些临床试验正在进行探索。如一项II期临床试验^[20]评估了顺铂联合依维莫司对晚期肺外NEC的疗效及安全性,共纳入39例患者,结果显示,疾病控制率(disease control rate, DCR)为82.1%,ORR为58.9%,中位PFS为6.0个月,但中位生存期仅为8.7个月,其中最常见的3/4级不良反应为血液学毒性(36%)和肾毒性(21%)。总体而言,靶向药物目前在高级别NET和NEC中尚未能显示出令人满意的疗效。

3 化疗

细胞毒化疗药物是进展期高级别NET和NEC的首选治疗方案^[21]。常用的一线化疗方案包括针对高级别NET的替莫唑胺单药或卡培他滨联合替莫唑胺(CAPTEM)方案以及针对NEC的依托泊苷+顺铂(EP)/依托泊苷+卡铂(EC)/伊立替康+依托泊苷(IP)方案。以奥沙利铂为基础的化疗方案近两年受到广泛关注。

对比替莫唑胺单药和CAPTEM在进展期胰腺NET中疗效的前瞻性II期ECOG-ACRIN E2211临床试验的最终结果于2022年在ASCO年会上进行了报道,单药组和联合用药组的OS和ORR分别为53.8个月和34% vs 58.7个月和40%,差异无统计学意义,但联合用药组的3~4级不良反应率要高于单药组(45% vs 22%),且研究结

果显示, O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)的缺失与更高的ORR相关, 提示MGMT可能是预测替莫唑胺疗效的生物标志物。

一项法国的多中心回顾性研究^[22]探索了奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的FOLFOX方案对分化好的进展期消化道NET的疗效, 共纳入155例患者, G2占65%, 结果显示, 该方案在胰腺亚组(共89例)中疗效较好, ORR为30%, mPFS为9个月, OS为30个月, 尤其是胰岛素瘤亚组比其他胰腺NET能获得更长的PFS(22个月 vs 9个月)。另一项多中心小样本(37例)回顾性研究^[23]评估了奥沙利铂联合伊立替康及5-FU三药的FOLFORINOX方案在胃肠胰NEC中的疗效, 总体OS为17.8个月, 一线使用的OS为12.9个月, 二线使用的OS为6.7个月。其他值得关注的正在进行的临床试验包括紫杉醇联合卡铂一线治疗胃肠胰NEC(NCT02215447), 以及mFOLFIRINOX与铂类药物/依托泊苷对比治疗晚期GEP-NEC的随机III期试验(NCT04325425)。

在化疗联合靶向或免疫治疗以及化疗与靶向序贯治疗方面也有一些值得关注的临床试验结果, 如FOLFOX联合贝伐珠单抗治疗转移性NET的回顾性研究^[24]结果显示, 中位TTF为15.5个月, 其中胰腺组和G3组均获得了>50%的ORR, 提示在高级别胰腺NET G3中可尝试FOLFOX联合贝伐珠单抗作为烷化剂化疗的替代治疗方案。II期ET-NEC研究探索了替莫唑胺联合依维莫司一线治疗转移性高级别胃肠胰NEN的疗效, 共纳入38例患者, 总ORR达30%, PFS为10个月, OS为26.4个月, 亚组分析显示, NET组的PFS和OS明显好于NEC组(12.6个月 vs 3.4个月, 31.4个月 vs 7.8个月), 提示该方案对于NET患者具有一定疗效。替莫唑胺联合纳武利尤单抗治疗进展期NEN的II期临床研究的结果亦在今年的ASCO年会上进行了报道, 研究共入组28例患者, 以支气管肺NEN为主, 结果显示, 支气管肺亚组可获得较高的ORR(64%), 且研究也提示治疗后外周血CD8⁺ T淋巴细胞增加可能与临床获益有关。欧洲

多中心SEQTOR III期临床研究旨在比较依维莫司和STZ-5-FU不同给药顺序在低级别胰腺NET中的疗效, 共纳入141例G1/G2胰腺NET患者, 按1:1随机入组至依维莫司序贯STZ-5-FU组和STZ-5-FU序贯依维莫司组, 主要研究终点为12个月的PFS率, 结果显示, 两组12个月的PFS率分别为69%和61%, 差异无统计学意义($P>0.05$), 提示在低级别胰腺NET中, 化疗和靶向治疗的先后顺序并不影响治疗的PFS。

4 免疫治疗

免疫治疗中, 以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的研究最为成熟, 其中程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)、程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)在NEN中的应用正在探索中。初步结果显示, 抗PD-1抗体单药治疗GEP-NET和NEC的抗肿瘤活性有限。Keynote-028 I B期临床试验^[25]评估了帕博利珠单抗对PD-L1阳性实体瘤的疗效, 其中类癌和胰腺NET亚组的ORR分别为12.0%和6.3%。Keynote-158临床试验^[26]研究了帕博利珠单抗在经标准治疗失败后分化好的NET中的疗效, 结果显示, 在入组的107例患者中, ORR仅3.7%, mPFS为4.1个月, 6个月的PFS率为39.3%, 中位OS为24.2个月。国内的特瑞普利单抗在标准治疗失败的晚期转移性NEN中的I B期临床试验^[27]结果显示, 入组的40例患者的ORR为20%, mPFS为2.5个月, 中位OS为7.8个月, 其中亚组分析显示, PD-L1 \geq 10%和肿瘤突变负荷高的患者疗效更佳。目前正在进行多项联合治疗临床试验, 包括双免疫联合治疗(PD-1/PD-L1+CTLA-4抗体)以及ICI联合化疗、靶向治疗。

在双免疫联合治疗方面, 最早获得初步结果的是DART SWOG S1609 II期临床试验^[28], 此试验采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗既往二线治疗失败的32例进展期非胰腺来源NEN患者, 其中18例为NEC, 总ORR为25%, 其中NEC组的ORR为44%, 而NET组无有效病例, 6

个月的PFS率为31%，中位OS为11个月，该研究证实双免疫联合治疗对高级别NEC有一定疗效，因此被2020年美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南推荐用于治疗化疗后进展的肺外非胰腺NEC。前瞻性Ⅱ期GCO-001 NIPINEC试验^[29]纳入了185例晚期难治性肺及胃肠胰NEC，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与纳武利尤单抗单药相比，联合用药组的ORR高于单药组（14.9% vs 7.2%），但mPFS和OS差异无统计学意义。DUNE研究^[30]为德瓦鲁单抗联合曲美木单抗用于治疗标准治疗失败后的NEN的前瞻性Ⅱ期临床试验，共纳入123例NEN患者，分为肺NET、G1/G2胃肠NET、G1/G2胰腺NET及G3胃肠胰NEN，ORR分别为11.0%、0.0%、6.3%和9.1%，mPFS分别为5.6、5.8、5.5和2.4个月。这些研究结果显示双免疫联合治疗NEN未能获得预期疗效。

免疫治疗联合化疗率先在小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）中取得了进展。IMpower133试验^[31]是阿替利珠单抗联合EC方案一线治疗进展期SCLC的Ⅲ期双盲安慰剂对照临床试验，化疗结束后予以阿替利珠单抗维持治疗，结果显示，试验组的mPFS和中位OS分别为5.2和12.3个月，长于对照组的4.3和10.3个月，差异有统计学意义。CASPIAN试验是度伐利尤单抗联合EP方案一线治疗进展期SCLC的Ⅲ期随机多中心临床试验，研究共纳入3个队列，包括度伐利尤单抗联合EP组、度伐利尤单抗+替西木单抗+EP组和EP组。率先公布的度伐利尤单抗联合EP组对比EP组的研究^[32]结果显示，联合用药组的中位OS为13个月，EP组为10.3个月，差异有统计学意义。因此，新版SCLC的NCCN指南推荐EC方案+阿替利珠单抗和EC/EP方案+度伐利尤单抗作为进展期SCLC的一线治疗方案。随后，多项联合用药的临床研究在肺外NEC中开展。西班牙多中心的Ⅱ期NICE-NEC试验^[33]研究了纳武利尤单抗联合顺铂/卡铂在晚期或不可切除的胃肠胰或原发部位不明NEN中的疗效，初步纳入38例G3 NEN患者，66%的患者Ki-67增殖指数>55%，结果显示，Ki-67增殖指数>55%组的

ORR要明显优于Ki-67增殖指数≤55%组（64% vs 31%），并且胃肠胰来源患者的PFS要长于结直肠组，胃食管、小肠、胰腺和结直肠的PFS分别为6.9、12.7、6.3和3.3个月。

在免疫治疗联合靶向治疗方面，Halperin等^[34]报道了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗进展期G1/G2 NET的前瞻性Ⅱ期临床试验结果，胰腺组的ORR和PFS为20%和14.9个月，非胰腺组的ORR和PFS为15%和14.2个月，胰腺组5例PD-L1阳性表达的患者中4例获得较好的ORR，提示PD-L1的表达可能与免疫治疗效果相关。索凡替尼联合特瑞普利单抗的ⅠB期临床研究^[35]共纳入22例NEN患者，其中14例为NEC，结果显示，ORR为24.1%，DCR为79.3%。在2021年报道了其Ⅱ期临床试验数据，共纳入21例一线化疗后进展的NEC，ORR为20%，DCR为70%，mPFS为3.94个月，但不良反应率较高，其中33.3%的患者发生3级以上的治疗相关不良反应。目前，索凡替尼联合特瑞普利单抗对比FOLFIRI作为晚期NEC的二线治疗方案的Ⅲ期临床试验正在入组中。免疫治疗联合抗血管生成靶向药物显示出一定的前景，但仍需要进一步研究。

5 新药研究

近年来，在NEN领域亦有一些新药正在进行值得关注的Ⅰ~Ⅱ期临床试验。抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）是一类新型抗肿瘤药物，其机制是将抗体或抗体片段通过连接子与小分子细胞毒药物结合，利用抗体独特的靶向性质，特异性地与表达某个特殊靶点的肿瘤细胞结合，精准地将小分子细胞毒药物运送到靶细胞内部，使小分子药物取得定向抗肿瘤效果。PEN-221是一种新型ADC，通过将SSA和细胞毒药物微管蛋白抑制剂DM1偶联，SSA可与NET细胞表面的SSTR结合后把DM1内吞，发挥细胞毒作用^[36]。该药物相关研究结果在2021年ASCO年会上进行了报道，共纳入32例分化好的胃肠NET患者，对其中26例患者进行了疗效评估，88.5%患者为SD，mPFS为9个月。DLL3是Notch信号转导通路的抑制性配体，是近年来备受关注的针对NEC的ADC药物靶点。DLL3最早被发现

特异性高表达于SCLC中^[37], 并且在小鼠模型中, 证实了DLL3可以调节SCLC细胞的增殖、迁移和侵袭^[38]。随着研究的进展, 发现DLL3除在SCLC中高表达外, 在肺外NEC中也经常高表达^[39-40]。靶向DLL3的ADC药物rovalpituzumab tesirine治疗晚期实体瘤的I/II期临床试验目前正在进行中^[41-42], 200例入组患者中共有101例NEC, 包括胃肠胰NEC、前列腺NEC等, 其最新的研究数据显示, ORR为11%, 且在DLL3表达 $\geq 50\%$ 的亚组中, ORR和PFS获益更显著。其他的DLL3抗体偶联药物如DLL3/PBD、DLL3/CD3双抗或DLL3/CD3/ALB三抗治疗晚期NEC的I期临床试验也正在进行中^[43-44]。共济失调毛细血管扩张突变基因*Rad3*相关激酶(ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR)抑制剂能够通过合成致死机制发挥抗肿瘤作用。研究^[45]证实ATR抑制剂berzosertib联合拓扑替康在铂类药物耐药的SCLC中具有一定疗效。另一突破性的新药是缺氧诱导因子2 α 抑制剂belzutifan。抑癌基因*VHL*的突变或缺失会导致缺氧诱导因子2 α 上调并促进肿瘤生长及新生血管形成, belzutifan能够通过抑制缺氧诱导因子2 α 从而达到治疗*VHL*基因突变相关肿瘤的目的。一项II期研究^[46]共纳入61例*VHL*突变相关肿瘤患者, 包括中枢血管母细胞瘤、肾透明细胞癌及胰腺NET, 其中胰腺NET为47例, 并获得了77%的ORR。该药被认为给*VHL*综合征患者带来了曙光。另有研究^[47-49]表明, 22%的结直肠NEC携带*BRAF* V600E突变。个案报道^[50]提示, 对于存在*BRAF* V600E突变的直肠NEC患者使用*BRAF*抑制剂达拉非尼联合MEK抑制剂曲美替尼治疗可有一定获益, 但仍需大样本前瞻性研究证实。

6 总结

本文总结了近年来NEN领域一些重要的药物临床试验, 部分临床试验的结果对临床诊治具有参考意义。如SSA标准治疗剂量进展后, 低级别且进展缓慢的患者尝试增量治疗能有一定程度的mPFS获益。对于一线化疗或靶向治疗达到缓解的低级别NET, SSA是可选择的维持治疗方案。对肝转移NET通过联合TAE治疗降低肝转移瘤负

荷能延长SSA治疗的PFS。以替莫唑胺为基础的化疗方案对G3胰腺NET有较好的疗效和安全性, 同时FOLFOX作为胰腺NET二线化疗方案的疗效也得到了多项研究的证实。在新药研发方面, belzutifan在*VHL*基因突变相关肿瘤的治疗中取得了突破性的进展。靶向DLL3的ADC药物给NEC的治疗带来了一线曙光。免疫治疗仍在艰难探索中, 对NEN免疫微环境的深入研究是未来免疫治疗取得突破的关键。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2019.
- [3] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours [M]. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2021.
- [4] CAPLIN M E, PAVEL M, ĆWIKŁA J B, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 224-233.
- [5] CAPLIN M E, PAVEL M, PHAN A T, et al. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study [J]. *Endocrine*, 2021, 71(2): 502-513.
- [6] JIMENEZ-FONSECA P, CARMONA-BAYONAS A, LAMARCA A, et al. External validity of somatostatin analogs trials in advanced neuroendocrine neoplasms: the GETNE-TRASGU study [J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(1): 88-100.
- [7] BAUDIN E, HORSCH D, SINGH S, et al. Lanreotide autogel/depot (LAN) in patients with advanced bronchopulmonary (BP) neuroendocrine tumours (NETs): results from the phase III SPINET study [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S906.
- [8] PAVEL M, ĆWIKŁA J B, LOMBARD-BOHAS C, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 157: 403-414.
- [9] LEPAGE C, DAHAN L, BOUARIOUA N, et al. Evaluating lanreotide as maintenance therapy after first-line treatment in patients with non-resectable duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(5): 568-

- 571.
- [10] LEPAGE C, PHELIP J M, LIÈVRE A, et al. Lanreotide as maintenance therapy after first-line treatment in patients with non-resectable duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours (NETs): an international double-blind, placebo-controlled randomized phase II trial [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31: S774.
- [11] LIU Y M, LIU H K, CHEN W C, et al. Prolonged progression-free survival achieved by octreotide LAR plus transarterial embolization in low-to-intermediate grade neuroendocrine tumor liver metastases with high hepatic tumor burden [J] . *Cancer Med*, 2022, 11(13): 2588-2600.
- [12] FEROLLA P, BRIZZI M P, MEYER T, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1652-1664.
- [13] PAVEL M E, HAINSWORTH J D, BAUDIN E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J] . *Lancet*, 2011, 378(9808): 2005-2012.
- [14] RAYMOND E, DAHAN L, RAOUL J L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [J] . *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 501-513.
- [15] XU J M, SHEN L, BAI C M, 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.
- [16] LI J, XU J, ZHOU Z, et al. Safety profile and adverse events of special interest for surufatinib in chinese patients with advanced extra-pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3 SANET-ep trial [J] . *Lung*, 2020, 37: 4585-4598.
- [17] CAPDEVILA J, FAZIO N, LOPEZ LOPEZ C, 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] . *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 4106.
- [18] CAPDEVILA J, JIMENEZ-VALERIO G, MARTINEZ A, et al. Plasma biomarker study of lenvatinib in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors reveals Ang2 and FGF2 as predictors of treatment response: results from the international phase II TALENT trial (GETNE 1509) [J] . *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 4113.
- [19] STROSBERG J R, CIVES M, HWANG J, et al. A phase II study of axitinib in advanced neuroendocrine tumors [J] . *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(5): 411-418.
- [20] LEVY S, VERBEEK W H M, ESKENS F A L M, et al. First-line everolimus and cisplatin in patients with advanced extrapulmonary neuroendocrine carcinoma: a nationwide phase 2 single-arm clinical trial [J] . *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221077088.
- [21] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南 (2022年版) [J] . *中国癌症杂志*, 2022(6): 545-580.
- Society of Neuroendocrine Neoplasm of China Anti-Cancer Association. China Anti-Cancer Association guideline for diagnosis and treatment of neuroendocrine neoplasm (2022 edition) [J] . *China Oncol*, 2022(6): 545-580.
- [22] GIROT P, BAUDIN E, SENELLART H, et al. Oxaliplatin and 5-fluorouracil in advanced well-differentiated digestive neuroendocrine tumors: a multicenter national retrospective study from the French group of endocrine tumors [J] . *Neuroendocrinology*, 2022, 112(6): 537-546.
- [23] BUTT B P, STOKMO H L, LADEKARL M, et al. Folfirinox in the treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32: S915.
- [24] ACOMBE C, PERRIER M, HENTIC O, et al. FOLFOX-bevacizumab chemotherapy in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumors [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32(suppl_5): S621-S625.
- [25] MEHNERT J M, BERGSLAND E, O'NEIL B H, et al. Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: results from the KEYNOTE-028 study [J] . *Cancer*, 2020, 126(13): 3021-3030.
- [26] STROSBERG J, MIZUNO N, DOI T, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J] . *Clin Cancer Res*, 2020, 26(9): 2124-2130.
- [27] LU M, ZHANG P P, ZHANG Y Q, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of toripalimab in patients with recurrent or metastatic neuroendocrine neoplasms: a multiple-center phase II trial [J] . *Clin Cancer Res*, 2020, 26(10): 2337-2345.
- [28] PATEL S P, OTHUS M, CHAE Y K, 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.
- [29] Thoracique IFdC, Digestive FFdC, Group G-MOC (2019) Nivolumab +/- ipilimumab in patients with advanced, refractory pulmonary or gastroenteropancreatic poorly differentiated neuroendocrine tumors (NECs) [EB/OL] . (2020-10-09) [2022-08-25] . <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03591731>.
- [30] CAPDEVILA J, TEULE A, LÓPEZ C, et al. A multi-cohort phase II study of durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients (pts) with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic or lung origin: the DUNE trial (GETNE 1601) [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31: S770-S771.
- [31] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZĘSNA A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell

- lung cancer [J] . *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220–2229.
- [32] PAZ–ARES L, DVORKIN M, CHEN Y B, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first–line treatment of extensive–stage small–cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open–label, phase 3 trial [J] . *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929–1939.
- [33] RIESCO–MARTINEZ M C, CAPDEVILA J, ALONSO V, et al. Nivolumab plus platinum–doublet chemotherapy as first–line therapy in unresectable, locally advanced or metastatic G3 neuroendocrine neoplasms (NENs) of the gastroenteropancreatic (GEP) tract or unknown (UK) origin: preliminary results from the phase II NICE–NEC trial (GETNE T1913) [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32: S908–S909.
- [34] HALPERIN D M, LIU S Y, DASARI A, et al. Assessment of clinical response following atezolizumab and bevacizumab treatment in patients with neuroendocrine tumors: a nonrandomized clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2022, 8(6): 904–909.
- [35] CAO Y S, LU M, SUN Y, et al. Surufatinib plus toripalimab in patients with advanced solid tumors: a single–arm, open–label, phase 1 trial [J] . *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022. Online ahead of print.
- [36] WHALEN K A, WHITE B H, QUINN J M, et al. Targeting the somatostatin receptor 2 with the miniaturized drug conjugate, PEN–221: a potent and novel therapeutic for the treatment of small cell lung cancer [J] . *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(11): 1926–1936.
- [37] SAUNDERS L R, BANKOVICH A J, ANDERSON W C, et al. A DLL3–targeted antibody–drug conjugate eradicates high–grade pulmonary neuroendocrine tumor–initiating cells *in vivo* [J] . *Sci Transl Med*, 2015, 7(302): 302ra136.
- [38] DENG S M, YAN X C, LIANG L, et al. The Notch ligand delta–like 3 promotes tumor growth and inhibits Notch signaling in lung cancer cells in mice [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 488–494.
- [39] HERMANS B C M, DERKS J L, THUNNISSEN E, et al. DLL3 expression in large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) and association with molecular subtypes and neuroendocrine profile [J] . *Lung Cancer*, 2019, 138: 102–108.
- [40] MATSUO K, TANIGUCHI K, HAMAMOTO H, et al. Delta–like 3 localizes to neuroendocrine cells and plays a pivotal role in gastrointestinal neuroendocrine malignancy [J] . *Cancer Sci*, 2019, 110(10): 3122–3131.
- [41] RUDIN C M, PIETANZA M C, BAUER T M, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3–targeted antibody–drug conjugate, in recurrent small–cell lung cancer: a first–in–human, first–in–class, open–label, phase 1 study [J] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 42–51.
- [42] MORGENSZTERN D, BESSE B, GREILLIER L, et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third–line and beyond patients with DLL3–expressing, relapsed/refractory small–cell lung cancer: results from the phase II TRINITY study [J] . *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6958–6966.
- [43] MORGENSZTERN D, JOHNSON M, RUDIN C M, et al. SC–002 in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer and large cell neuroendocrine carcinoma: phase 1 study [J] . *Lung Cancer*, 2020, 145: 126–131.
- [44] MIYAGAWA–HAYASHINO A, OKADA S, TAKEDA–MIYATA N, et al. TTF–1 and c–MYC–defined phenotypes of large cell neuroendocrine carcinoma and delta–like protein 3 expression for treatment selection [J] . *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2021, 29(4): 313–320.
- [45] THOMAS A, TAKAHASHI N, RAJAPAKSE V N, et al. Therapeutic targeting of ATR yields durable regressions in small cell lung cancers with high replication stress [J] . *Cancer Cell*, 2021, 39(4): 566–579.e7.
- [46] JONASCH E, DONSKOV F, ILIOPOULOS O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von hippel–lindau disease [J] . *N Engl J Med*, 2021, 385(22): 2036–2046.
- [47] KLEMPNER S J, GERSHENHORN B, TRAN P, et al. *BRAF* V600E mutations in high–grade colorectal neuroendocrine tumors may predict responsiveness to *BRAF*–*MEK* combination therapy [J] . *Cancer Discov*, 2016, 6(6): 594–600.
- [48] IDREES K, PADMANABHAN C, LIU E, et al. Frequent *BRAF* mutations suggest a novel oncogenic driver in colonic neuroendocrine carcinoma [J] . *J Surg Oncol*, 2018, 117(2): 284–289.
- [49] CAPDEVILA J, ARQUÉS O, HERNÁNDEZ MORA J R, et al. Epigenetic *EGFR* gene repression confers sensitivity to therapeutic *BRAF* V600E blockade in colon neuroendocrine carcinomas [J] . *Clin Cancer Res*, 2020, 26(4): 902–909.
- [50] BURKART J, OWEN D, SHAH M H, et al. Targeting *BRAF* mutations in high–grade neuroendocrine carcinoma of the colon [J] . *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(9): 1035–1040.

(收稿日期: 2022-07-10 修回日期: 2022-09-01)