



· 专家述评 ·



吴文铭，主任医师，外科学教授，博士研究生导师，中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院副院长、党委常委，转化医学中心副主任，疑难重症及罕见病国家重点实验室副主任，北京协和医学院长聘教授。中国胰腺病学会副会长，中华医学会外科学分会全国委员、副秘书长，中国医师协会外科医师分会副会长。*Journal of Pancreatology*编辑部主任。

## 胰腺神经内分泌肿瘤外科治疗理念的四种转变

王先泽<sup>1</sup>，吴文铭<sup>1, 2</sup>

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，北京 100730；
2. 疑难重症及罕见病国家重点实验室，北京 100730

[摘要] 胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN) 是一类具有高度异质性的肿瘤。外科手术是 pNEN 综合治疗的重要环节，但 pNEN 较低的发病率和较强的异质性导致其外科领域进展相对缓慢。在治疗理念上，pNEN 的外科治疗策略逐渐由病情导向转变为预后导向，对肿瘤特征的评价更加依赖形态学联合分子病理学的方法。此外，pNEN 手术治疗正在向个体化、微创化、精细化的方向发展，手术的介入时机也逐步拓展至患者的全诊疗周期。本文将结合国内外相关领域研究进展，分析现阶段 pNEN 外科治疗面临的问题与挑战，并探讨治疗理念的转变及潜在的突破方向。

[关键词] 胰腺神经内分泌肿瘤；外科治疗；治疗理念

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.09.002

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)09-0765-07

**Evolution in the surgical treatment concepts of pancreatic neuroendocrine tumors** WANG Xianze<sup>1</sup>, WU Wenming<sup>1,2</sup> (1. Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Beijing 100730, China)

Correspondence to: WU Wenming, E-mail: doctorwu@126.com.

[Abstract] Pancreatic neuroendocrine neoplasm (pNEN) is highly heterogeneous. Surgery is an important part of the comprehensive treatment for pNEN, however, the low incidence and strong heterogeneity of the disease retard the progress of surgical treatment. In terms of treatment concepts, the therapeutic strategy of surgery may transform from condition-orientated to prognosis-orientated treatment, and the evaluation of tumor characteristics relies more on morphology combined with molecular pathology. In addition, pNEN surgical treatment is becoming individualized, minimally invasive and delicate, and the timing of surgical intervention has extended to the entire disease period. Based on the research progresses in related fields, we analyzed the issues and challenges and discussed the evolution in the surgical treatment concepts of pNEN.

[Key words] Pancreatic neuroendocrine neoplasm; Surgical treatment; Treatment concept

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82102940); 国家自然科学基金专项项目 (82141102)。

第一作者: 王先泽 (ORCID: 0000-0002-7612-0020), 博士, 主治医师。

通信作者: 吴文铭, 博士, 教授, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院副院长, E-mail: doctorwu@126.com。

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是一类具有特征性神经内分泌分化且表达神经内分泌标志物的肿瘤, 胰腺是其最常见的发病部位<sup>[1-2]</sup>。肿瘤异质性是胰腺NEN (pancreatic NEN, pNEN) 最显著的特征<sup>[3]</sup>, 具体表现在以下方面: ① 根据患者的激素分泌相关症状, pNEN可分为非功能性和功能性两类, 部分非功能性pNEN可随疾病进展而逐渐表现出激素分泌功能, 而功能性pNEN也可同时或先后分泌多种激素, 继而引起复杂的临床表现; ② 根据肿瘤的病理学特点, pNEN可分为神经内分泌瘤、神经内分泌癌及混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤, 而病理学分类分级也存在时空异质性, 即单一病灶的病理学分级可能在病程中发生进展, 而转移灶相较于原发灶也可能出现病理学分级的跃升, 部分患者甚至可出现瘤-癌转化; ③ 从生物学行为角度, 病理学分级相同的pNEN既可表现为生长缓慢、无侵犯或转移的局限性占位性病变, 亦可表现为原发灶较小但已发生淋巴结甚至远处转移的系统性疾病<sup>[4]</sup>; ④ 根据肿瘤是否伴发于遗传综合征, pNEN可分为散发性和遗传相关性, 而在基因突变特点上, pNEN的肿瘤突变负荷通常较低、突变背景复杂、高频突变基因分散<sup>[5]</sup>。

临床医师对pNEN的认识和理解仍处于持续探索、逐步完善的阶段, 而pNEN较强的异质性也给现阶段临床诊疗带来了很大困难。在评价标准上, 无论是病理学分类分级还是肿瘤分期, 改良与更新仍是现阶段的主题; 在诊疗标准上, 国际及国内相关指南所推荐的诊疗路径十分复杂。受疾病发病率和异质性的共同影响, pNEN外科领域进展缓慢, 治疗模式及理念鲜有创新, 高质量临床研究的开展也困难重重。回顾近年来相关临床和基础研究成果, pNEN的外科治疗需要从更多的角度寻求突破。

## 1 pNEN的外科治疗策略由病情导向转变为预后导向

胰腺外科手术难度大、风险高, 手术决策需要有很明确的导向。临床实践中, 以病情为导向是目前多数医师所采用的主要思维模式。这种模式源于对患者病情的直观归纳, 符合对疾病的认

知过程, 因而易于接受、便于应用<sup>[6]</sup>。在此种思维模式下, 外科医师通常会从肿瘤的解剖学特征出发, 结合肿瘤的功能特点、病理学特点及遗传特点等其他因素对患者的病情进行分类, 并进行相应的手术决策。但面对异质性较强的疾病, 以病情为导向的诊疗指南通常篇幅冗长、内容庞杂, 使得指南的相关推荐难以落实, 疾病诊治的规范性难以保证。更重要的是, 以病情为导向而开展的临床研究很容易落入局部最优的陷阱, 而pNEN较低的发病率也使得研究的推进困难, 不仅降低了相关结论的实用性及可推广性, 也不利于pNEN外科诊疗水平的整体进步。

以肝转移性pNEN的手术治疗为例, 按照现有流程, 此类患者的手术决策需考虑原发灶的可切除性、肝转移灶的解剖分型及肿瘤分级。在不同条件组合下, 临床医师可能选择根治性手术、减瘤手术±转移灶局部治疗、系统治疗等不同方案<sup>[2, 7]</sup>。受此影响, 相关临床研究所关注的重点则集中于减瘤手术的最低减瘤比例<sup>[8]</sup>、肝转移性胰腺神经内分泌瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor, pNET) G3能否行手术治疗<sup>[9-10]</sup>、单纯原发灶切除能否改善患者预后<sup>[11]</sup>等, 但相关研究结果仍无法促使临床对特定问题形成共识。相比之下, 以预后为导向的治疗策略则是以影响患者生存的关键因素为核心驱动, 更加强调对关键因素的评估及治疗实施的规划。同样以肝转移性pNEN为例, 影响患者预后的核心因素包括肿瘤的生物学行为特征以及手术治疗 (包括局部治疗) 方案对减低肿瘤负荷的效果。因此, 从预后的角度出发, 此类患者在评估层面上的重点应在于如何更加精准地判断肿瘤的生物学特征, 以把握手术指征; 在操作层面上的重点应在于如何安全地实现最大程度的减瘤, 以提高治疗效果。在以预后为导向的治疗框架下, 肿瘤生物学行为评估在肝转移性pNEN患者治疗决策树中的地位将得到加强, 现有的肿瘤分级评估将与更精准、更能反映肿瘤异质性的评估手段和方法结合并得到优化, 进而为治疗决策提供可靠依据。例如, 通过完善原发灶和转移灶联合活检, 并利用形态学及分子生物学方法进行综

合的病理学评估；通过进行<sup>18</sup>F-FDG正电子发射计算机断层成像（positron emission tomography and computed tomography, PET/CT）和<sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT（或<sup>68</sup>Ga-LM3 PET/CT等）双扫描，实现多角度的影像学评估。同时，TNM分期、原发灶的可切除性评估、肝转移灶的解剖学分型相同的患者，其手术指征、实际手术效果及患者预后可能存在巨大差别；且原发灶的可切除性评估标准源于呈侵袭性生长的胰腺导管腺癌，对呈膨胀性生长的pNEN可能过于严格。因此，此类解剖学评价标准对pNEN手术指征的判断价值可能被逐渐弱化，而预计可否实现R0/R1切除、预计减瘤比例等与手术疗效相关的实践评价指标及相关评价方法将在手术决策中变得更加重要。

总体而言，病情导向策略是临床医师诊疗经验的结晶，具有很强的直观性、连贯性和可实践性。但作为思维惯性的产物，该策略的发展和进步具有很大的阻力和局限性，由此产生的治疗推荐革新也仅限于特定的临床问题。而预后导向策略则是以临床期望为终极目标，在疾病诊疗的宏观性、治疗决策的目的性及研究设计的方向性上具有更显著的优势，尤其适用于pNEN这类临床情况复杂、肿瘤异质性较强的疾病。

## 2 pNEN的评估方式由形态学评估转变为联合分子病理学评估

肿瘤固有特征是影响pNEN患者预后的重要客观因素，现有评价内容主要包括对肿瘤负荷、分布的描述（即TNM分期），以及对肿瘤分化及增殖活性的描述，即世界卫生组织（World Health Organization, WHO）分类。美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）TNM分期标准在经历了3次重要更新后已基本成型，未来可能在细化淋巴结分期、探讨pNET G3的分期标准等方面不断完善<sup>[12]</sup>。WHO病理学分类系统则在提出相对统一的NEN分类框架的基础上<sup>[13]</sup>，进一步规范疾病的命名并细化病理学分类。尽管如此，两种标准在评价效果及治疗导向上仍难以完全满足临床需求，研究者们或尝试提出改良的评价标准<sup>[14]</sup>、或针对现行标准进行评价研究<sup>[15]</sup>、或融合肿瘤分期和病理学特征并构

建综合评价标准<sup>[16]</sup>。从最近的研究方向及成果来看，我们对肿瘤特征的评价将逐步从二维走向多维、从形态学分类标准走向多组学及分子分型标准<sup>[17-18]</sup>。

以直径小于2 cm的无功能pNET为例，目前多数指南均推荐对此类患者进行积极随访，尽管这一推荐有很强的临床指导价值，但其严谨性、科学性仍存在争议。因此，许多研究者尝试从患者的临床症状<sup>[19]</sup>、肿瘤的穿刺活检结果<sup>[20-21]</sup>、直径的最佳界值<sup>[22]</sup>、影像学及核医学检查特点等方面，扩充对肿瘤恶性程度的评价维度，并指导作出更恰当的手术决策<sup>[23-24]</sup>。近期研究<sup>[25-26]</sup>提示肿瘤细胞的DAXX/ATRX突变、端粒替代延长等分子病理学特征对患者生存期的预测可能更加准确，而对肿瘤进展过程中重要分子事件的研究<sup>[27-28]</sup>也提示利用分子病理学技术进行病理学分期的可能。在2022版WHO病理学分类标准<sup>[29]</sup>中，分子病理学工具的诊断意义和临床价值得到进一步的肯定和明确。因此，未来对低危pNET患者的评估可能不再限于直径，肿瘤分子病理学特征将成为部分患者手术必要性的评判标准之一。

pNEN患者术后复发的危险因素<sup>[30]</sup>、高危pNET G2患者术后辅助治疗的必要性<sup>[31]</sup>等问题同样也是目前研究的热点。对此，很多研究者<sup>[32-33]</sup>通过回顾性研究建立了评价量表，以获得能够直接应用于临床的评价指标。其他研究者则通过基础研究，从关键基因突变情况<sup>[34]</sup>、杂合性缺失特点<sup>[35]</sup>、拷贝数变异模式<sup>[36]</sup>、基因转录特征<sup>[37]</sup>、染色质稳定差异<sup>[38]</sup>及肿瘤免疫背景<sup>[39]</sup>等角度，阐述肿瘤异质性机制并尝试解释患者临床结局的差异。尽管pNEN的分子特征分型尚未成熟地应用于临床，但从学科发展的方向和对疾病理解角度的变化而言，此类基础研究的临床转化可能是改变未来诊疗格局的关键<sup>[40-41]</sup>。

## 3 pNEN的外科手术向个体化、微创化、精细化的转变

治疗方式的选择是影响pNEN患者预后的重要人为因素。肿瘤外科手术的切除范围通常都会

经历先由小变大、再由大变小的过程,这也体现出外科医师在保证肿瘤学疗效的前提下对快速康复和器官功能保留的追求。

因此,在实现对肿瘤固有特征精准评估的基础上,pNEN的外科治疗将首先走向个体化。例如,对于肿瘤直径小、浸润深度浅、无淋巴结转移的消化道NET,内镜下治疗是重要且有效的替代手段;特别是对于非壶腹周围的低危十二指肠NET,内镜下治疗不但能够实现与传统开放手术相似的肿瘤学疗效<sup>[42-43]</sup>,更能够避免胰十二指肠切除术所带来的创伤、风险及对患者术后生活质量的影响。而对于pNET,内镜下治疗可能同样有一定的适用场景。例如,已有研究<sup>[44]</sup>证实了超声内镜下无水乙醇注射对缓解胰岛素瘤患者激素症状的显著效果。尽管pNET内镜下治疗的肿瘤学疗效仍有待远期随访明确,但考虑到多数胰岛素瘤对患者健康状态的影响主要体现在其激素异常分泌而非肿瘤学结局,因此内镜下治疗的应用是符合临床需求的,甚至在低危的无功能pNET以及高龄、合并症较多等特殊人群中也有扩大探索的价值<sup>[45]</sup>。

其次,中国大型胰腺中心的微创化程度已达到国际前列,胰腺手术微创化的理念已得到广泛实践<sup>[46]</sup>。大量研究<sup>[47-48]</sup>证实,对于熟练的胰腺外科医师,微创手术在减少术中出血及缩短手术时间、术后住院时间等方面明显优于传统开放手术(特别是针对胰体尾部肿瘤);部分针对微创手术肿瘤学疗效的研究<sup>[49]</sup>也提出,微创手术在提高R0切除率、淋巴结清扫效率方面可能更具有优势。由于低级别pNET的生物学行为通常较好且肿瘤生长多呈膨胀性而非侵袭性,而剜除术对患者远期生活质量影响甚微<sup>[50]</sup>,这为保留器官的微创手术的开展提供了有利条件<sup>[51]</sup>。

最后,pNEN的外科治疗也会在相关辅助技术的加持下走向精细化。胰腺外科中解剖的精细化已在理论层面(如对膜解剖认知的加深)和工具层面(如手术机器人的应用)获得长足发展,未来更可能在实践技术层面取得新的突破,具体临床场景包括微小pNET淋巴结清扫的必要性和方式、进展期/转移性pNET减瘤手术方案的制订

等<sup>[52]</sup>。类似问题的核心难点首先在于如何对肿瘤整体情况实现更精确评估,具体包括对原发灶、转移灶、转移淋巴结的定位,以及对肿瘤负荷、残肝体积的计算;另一难点则在于如何在保证患者安全的前提下实现最大限度的瘤负荷减低,包括保证切缘阴性、提高减瘤比例、保护正常组织及发现隐匿病灶等。就解决方法而言,基于人工智能辅助的影像学技术可实现肿瘤及其临近结构的精细重建,并推荐最佳手术入路,有助于制订更完备的手术方案<sup>[53-54]</sup>;而基于肿瘤膜受体的术中荧光导航技术可能在提高R0切除率及淋巴结清扫率方面发挥一定作用,进而协助确定术中决策并提升手术疗效<sup>[55-56]</sup>。

#### 4 pNEN的外科治疗在患者全诊疗周期中角色的转变

在以往的诊疗观念和习惯中,手术常被认为是实体肿瘤唯一潜在的治愈手段,外科医师对手术指征的判断在很大程度上决定了患者未来治疗的走向。同时,手术的施行通常仅发生在患者诊疗周期的早期阶段,手术治疗与系统治疗间相对孤立且缺乏整体规划。但现在,外科医师的着眼点已不再局限于手术本身,手术已逐渐淡化为常规的治疗选项,而手术的介入时机也逐渐拓展至患者的全诊疗周期。

外科手术的本质是通过物理手段实现肿瘤负荷的减低,对晚期中低级别pNET,减瘤手术对患者预后的改善效果也已得到广泛认可<sup>[57]</sup>。但对预期减瘤比例不理想的患者,手术治疗的适应边界问题仍是讨论的焦点。有研究<sup>[11]</sup>显示,对合并肝转移的pNET患者,即使单纯行原发灶切除(无论是否治疗肝转移灶)也可实现患者预后的改善。尽管该研究本身存在一定选择偏倚,但仍对部分晚期低级别pNET患者手术适应证的扩大具有积极意义,也促使我们对减瘤目标优先级差异背后的科学意义进行深度思考。另一方面,肿瘤负荷的降低也能够为放射性核素肽受体介导治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)、化疗等系统治疗创造更好的条件,接受原发灶切除的患者,其序贯治疗后的总生存期及无进展生存期均可获得显著提升<sup>[58]</sup>,继

而肯定了手术在治疗周期中的辅助价值。其他相似问题，如pNEN患者术后复发是否应再次手术<sup>[59]</sup>、进展期pNEN患者术前新辅助治疗的价值<sup>[60-61]</sup>等，或重新聚焦于传统意义上不宜行手术治疗的患者，或探究手术治疗与系统治疗间的连贯性及相互关系，也在一定程度上反映了外科医师治疗理念的转变。

此外，研究者对肝转移性NEN患者接受肝移植治疗的关注热度也显著上升，国际肝移植学会在2020年发布了相应共识<sup>[62]</sup>，近两年国际学术会议中围绕肝移植手术的讨论也引人深思。虽然部分回顾性研究<sup>[63]</sup>指出肝移植后仍有较高的复发率，且pNEN因为恶性程度较高，可能是患者移植术后预后不良的危险因素；但也有证据<sup>[64]</sup>显示在进行谨慎的病例筛选后，肝移植能够显著地延长患者的生存期。临床上对晚期肿瘤患者行肝移植治疗的探索，是在全球致死性疾病谱改变的大背景下肿瘤性疾病治疗理念改变的体现，值得关注。

综合近5年pNEN领域的研究进展和技术创新，pNEN外科治疗的发展仍相对缓慢，多数研究的模式仍局限于回顾性分析，很难获得高质量证据或改变临床路径。结合此现状，我们需要进一步发挥大型胰腺中心在疾病诊疗探索中的先行者作用，在统筹研究方向的基础上平行开展多中心随机对照研究，充分挖掘病例资源。另一方面，我们应当发挥研究型医院和高校的比较优势，以基础研究发现或创新技术成果为切入点，开展以改善患者预后为导向的转化研究，进一步提高外科临床研究的质量。

总体而言，pNEN的异质性为标准化外科治疗带来了很大挑战。与此同时，肿瘤的异质性不但为相关基础研究提供了极佳的疾病模型，也为治疗理念的完善提供了外部动力。期待中国的pNEN诊疗研体系在不久的将来迎来新的提高和突破。

**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] FAN J H, ZHANG Y Q, SHI S S, et al. A nation-wide

retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 71699-71708.

[2] WU W M, CHEN J, BAI C M, et al. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms (2020) [J]. *Chin J Surg*, 2021, 59(6): 401-421.

[3] CIVES M, STROSBERG J R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 471-487.

[4] 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.

[5] SCARPA A, CHANG D K, NONES K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 65-71.

[6] 刘大为. 一个值得深思的问题：重症治疗是病情导向抑或治疗目标导向 [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(6): 607-610.

LIU D W. Target directed therapy in critical patients, to be or not to be [J]. *Chin J Intern Med*, 2022, 61(6): 607-610.

[7] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南（2022年版） [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(6): 545-579.

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 ONCOLOGY*, 2022, 32(6): 545-579.

[8] KULKARNI R, KABIR I, HODSON J, et al. Impact of the extent of resection of neuroendocrine tumor liver metastases on survival: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2022, 26(1): 31-39.

[9] MEROLA E, FALCONI M, RINKE A, et al. Radical intended surgery for highly selected stage IV neuroendocrine neoplasms G3 [J]. *Am J Surg*, 2020, 220(2): 284-289.

[10] MEROLA E, RINKE A, PARTELLI S, et al. Surgery with radical intent: is there an indication for G3 neuroendocrine neoplasms? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(5): 1348-1355.

[11] LEWIS A, RAOOF M, ITUARTE P H G, et al. Resection of the primary gastrointestinal neuroendocrine tumor improves survival with or without liver treatment [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(6): 1131-1137.

[12] ZHANG X F, XUE F, DONG D H, et al. New nodal staging for primary pancreatic neuroendocrine tumors: a multi-institutional and national data analysis [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(1): e28-e35.

[13] RINDI G, KLIMSTRA D S, ABEDI-ARDEKANI B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(12): 1770-1786.

[14] LUO G P, JAVED A, STROSBERG J R, 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.
- [ 15 ] ZHANG X F, XUE F, WU Z, et al. Development and validation of a modified eighth AJCC staging system for primary pancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *Ann Surg*, 2022, 275(6): e773–e780.
- [ 16 ] WANG M, DING D, QIN T T, et al. New staging classification for pancreatic neuroendocrine neoplasms combining TNM stage and WHO grade classification [ J ] . *Cancer Lett*, 2021, 518: 207–213.
- [ 17 ] YAN J, YU S N, JIA C W, et al. Molecular subtyping in pancreatic neuroendocrine neoplasms: new insights into clinical, pathological unmet needs and challenges [ J ] . *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1): 188367.
- [ 18 ] KAWASAKI K, TOSHIMITSU K, MATANO M, et al. An organoid biobank of neuroendocrine neoplasms enables genotype–phenotype mapping [ J ] . *Cell*, 2020, 183(5): 1420–1435.e21.
- [ 19 ] 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.
- [ 20 ] PAIK W H, LEE H S, LEE K J, et al. Malignant potential of small pancreatic neuroendocrine neoplasm and its risk factors: a multicenter nationwide study [ J ] . *Pancreatol*, 2021, 21(1): 208–214.
- [ 21 ] MIRKIN K A, HOLLENBEAK C S, WONG J. Impact of chromogranin A, differentiation, and mitoses in nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors  $\leq 2$  cm [ J ] . *J Surg Res*, 2017, 211: 206–214.
- [ 22 ] HAN I W, PARK J, PARK E Y, et al. Fate of surgical patients with small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: an international study using multi–institutional registries [ J ] . *Cancers*, 2022, 14(4): 1038.
- [ 23 ] DE ROBERTIS R, MARIS B, CARDOBI N, et al. Can histogram analysis of MR images predict aggressiveness in pancreatic neuroendocrine tumors? [ J ] . *Eur Radiol*, 2018, 28(6): 2582–2591.
- [ 24 ] PAIELLA S, LANDONI L, TEBALDI S, et al. Dual–tracer ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC and  $^{18}\text{F}$ -FDG)-PET/CT scan and G1–G2 nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: a single–center retrospective evaluation of 124 nonmetastatic resected cases [ J ] . *Neuroendocrinology*, 2022, 112(2): 143–152.
- [ 25 ] HACKENG W M, BROSENS L A A, KIM J Y, et al. Non–functional pancreatic neuroendocrine tumours: ATRX/DAXX and alternative lengthening of telomeres (ALT) are prognostically independent from ARX/PDX1 expression and tumour size [ J ] . *Gut*, 2022, 71(5): 961–973.
- [ 26 ] PEA A, YU J, MARCHIONNI L, et al. Genetic analysis of small well–differentiated pancreatic neuroendocrine tumors identifies subgroups with differing risks of liver metastases [ J ] . *Ann Surg*, 2020, 271(3): 566–573.
- [ 27 ] QUEVEDO R, SPREAFICO A, BRUCE J, et al. Centromeric cohesion failure invokes a conserved choreography of chromosomal mis–segregations in pancreatic neuroendocrine tumor [ J ] . *Genome Med*, 2020, 12(1): 38.
- [ 28 ] TANG X, SHAO Y, YI X, et al. Metastatic timing and genetic heterogeneity in the evolution of a pancreatic neuroendocrine tumor [ J ] . *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(4): 844–847.
- [ 29 ] RINDI G, METE O, UCCELLA S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms [ J ] . *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 115–154.
- [ 30 ] TITAN A L, NORTON J A, FISHER A T, et al. Evaluation of outcomes following surgery for locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *JAMA Netw Open*, 2020, 3(11): e2024318.
- [ 31 ] GAO S Z, SHI X H, MA H Y, 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.
- [ 32 ] WANG W Q, ZHANG W H, GAO H L, et al. A novel risk factor panel predicts early recurrence in resected pancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *J Gastroenterol*, 2021, 56(4): 395–405.
- [ 33 ] PULVIRENTI A, JAVED A A, LANDONI L, et al. Multi–institutional development and external validation of a nomogram to predict recurrence after curative resection of pancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *Ann Surg*, 2021, 274(6): 1051–1057.
- [ 34 ] CHAN C S, LADDHA S V, LEWIS P W, et al. ATRX, DAXX or MEN1 mutant pancreatic neuroendocrine tumors are a distinct alpha–cell signature subgroup [ J ] . *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4158.
- [ 35 ] LAWRENCE B, BLENKIRON C, PARKER K, et al. Recurrent loss of heterozygosity correlates with clinical outcome in pancreatic neuroendocrine cancer [ J ] . *NPJ Genom Med*, 2018, 3: 18.
- [ 36 ] HONG X F, QIAO S T, LI F Q, et al. Whole–genome sequencing reveals distinct genetic bases for insulinomas and non–functional pancreatic neuroendocrine tumours: leading to a new classification system [ J ] . *Gut*, 2020, 69(5): 877–887.
- [ 37 ] SADANANDAM A, WULLSCHLEGER S, LYSSITIS C A, et al. A cross–species analysis in pancreatic neuroendocrine tumors reveals molecular subtypes with distinctive clinical, metastatic, developmental, and metabolic characteristics [ J ] . *Cancer Discov*, 2015, 5(12): 1296–1313.
- [ 38 ] YAO J, GARG A, CHEN D, et al. Genomic profiling of NETs: a comprehensive analysis of the RADIANT trials [ J ] . *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(4): 391–403.
- [ 39 ] WEI M Y, XU J, HUA J, et al. From the immune profile to the immunoscore: signatures for improving postsurgical prognostic prediction of pancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *Front Immunol*, 2021, 12: 654660.

- [40] KIDD M, MODLIN I, ÖBERG K. Towards a new classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(11): 691–705.
- [41] YOUNG K, STARLING N, SADANANDAM A. The molecular biology of pancreatic neuroendocrine neoplasms: challenges and translational opportunities [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 132–138.
- [42] GAY-CHEVALLIER S, DE MESTIER L, PERINEL J, et al. Management and prognosis of localized duodenal neuroendocrine neoplasms [J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(8): 718–727.
- [43] WANG R, MOHAPATRA S, JOVANI M, et al. Risk factors for lymph node metastasis and survival of patients with nonampullary duodenal carcinoid tumors treated with endoscopic therapy versus surgical resection: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results program [J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 93(6): 1384–1392.
- [44] RIMBAŞ M, HORUMBĂ M, RIZZATTI G, et al. Interventional endoscopic ultrasound for pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(7): 1031–1041.
- [45] MELITA G, PALLIO S, TORTORA A, et al. Diagnostic and interventional role of endoscopic ultrasonography for the management of pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12): 2638.
- [46] WANG M, PENG B, LIU J H, et al. Practice patterns and perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy in China: a retrospective multicenter analysis of 1029 patients [J]. *Ann Surg*, 2021, 273(1): 145–153.
- [47] WANG M, LI D W, CHEN R F, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(6): 438–447.
- [48] TAMBURRINO D, PARTELLI S, RENZI C, et al. Systematic review and meta-analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNEs) [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(1): 65–73.
- [49] ZHANG H, LAN X, PENG B, et al. Is total laparoscopic pancreaticoduodenectomy superior to open procedure? A meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(37): 5711–5731.
- [50] GIULIANI T, DE PASTENA M, PAIELLA S, et al. Pancreatic enucleation patients share the same quality of life as the general population at long-term follow-up: a propensity-score matched analysis [J]. *Ann Surg*, 2021. Online ahead of print.
- [51] HUANG J, YADAV D K, XIONG C J, et al. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy (LSPDP) versus open spleen-preserving distal pancreatectomy (OSPDP): a comparative study [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019: 9367868.
- [52] LI A Y, VISSER B C, DUA M M. Surgical indications and outcomes of resection for pancreatic neuroendocrine tumors with vascular involvement [J]. *Cancers*, 2022, 14(9): 2312.
- [53] WANG X Z, CHUNG W Y, CORREA E, et al. The integration of artificial intelligence models to augment imaging modalities in pancreatic cancer [J]. *J Pancreatol*, 2020, 3(4): 173–180.
- [54] BARI H, WADHWANI S, DASARI B V M. Role of artificial intelligence in hepatobiliary and pancreatic surgery [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2021, 13(1): 7–18.
- [55] HERNANDEZ VARGAS S, KOSSATZ S, VOSS J, et al. Specific targeting of somatostatin receptor subtype-2 for fluorescence-guided surgery [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(14): 4332–4342.
- [56] LAUWERENDS L J, VAN DRIEL P B A A, BAATENBURG DE JONG R J, et al. Real-time fluorescence imaging in intraoperative decision making for cancer surgery [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): e186–e195.
- [57] FRILLING A, MODLIN I M, KIDD M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): e8–e21.
- [58] KAEMMERER D, TWRZNIK M, KULKARNI H R, et al. Prior resection of the primary tumor prolongs survival after peptide receptor radionuclide therapy of advanced neuroendocrine neoplasms [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(1): e45–e53.
- [59] SPOLVERATO G, BAGANTE F, ALDRIGHETTI L, et al. Management and outcomes of patients with recurrent neuroendocrine liver metastasis after curative surgery: an international multi-institutional analysis [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(3): 298–306.
- [60] SQUIRES M H, WORTH P J, KONDA B, et al. Neoadjuvant capecitabine/temozolomide for locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Pancreas*, 2020, 49(3): 355–360.
- [61] MURASE Y, KUDO A, AKAHOSHI K, et al. Surgery after sunitinib administration to improve survival of patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021, 5(5): 692–700.
- [62] HIBI T, RELA M, EASON J D, et al. Liver transplantation for colorectal and neuroendocrine liver metastases and hepatoblastoma. Working group report from the ILTS transplant oncology consensus conference [J]. *Transplantation*, 2020, 104(6): 1131–1135.
- [63] MORIS D, TSILIMIGRAS D I, NTANASIS-STATHOPOULOS I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a systematic review [J]. *Surgery*, 2017, 162(3): 525–536.
- [64] MAZZAFERRO V, SPOSITO C, COPPA J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(10): 2892–2902.

(收稿日期: 2022-08-02 修回日期: 2022-09-03)