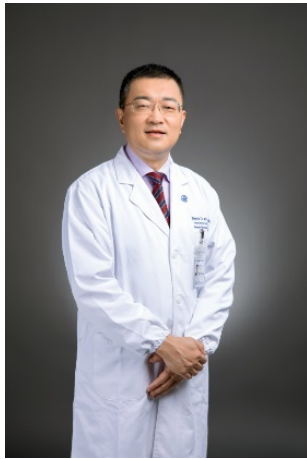




· 专家述评 ·



虞先濬，主任医师，二级教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院院长，上海市质子重离子医院院长，上海市质子重离子临床技术研发中心主任，复旦大学附属肿瘤医院临床研究中心、I期临床中心主任，上海市胰腺肿瘤研究所所长，复旦大学胰腺肿瘤研究所所长，上海市胰腺肿瘤精准治疗重点实验室主任。国家杰出青年科学基金获得者，科技部“中青年科技创新领军人才”，国家百万人才工程“有突出贡献中青年专家”，国务院政府特殊津贴、全国五一劳动奖章获得者，上海市科技精英，上海工匠，上海市领军人才。中国抗癌协会胰腺癌专业委员会主任委员，中华医学会外科学分会胰腺外科学组委员，中国胰腺病学会常委，上海市医学会普外科专科分会副主任委员，美国外科医师学院Fellow (FACS)。获上海市科技进步奖一等奖、中国抗癌协会科技奖一等奖、上海医学科技奖一等奖、上海市级医院临床创新奖、上海市职工优秀创新成果奖一等奖。

主持四大慢病国家科技重大专项1项，国家杰出青年科学基金1项，国家自然科学基金区域合作重点项目1项，国家自然科学基金中德合作项目1项，国家自然科学基金面上项目3项，省部级项目15项。以通信作者在 *Cancer Cell*、*Journal of Clinical Oncology*、*Cell Research*、*Gastroenterology*、*Gut*、*Annals of Surgery* 国际权威SCI收录期刊上发表论文260余篇。



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，复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤科主任。欧洲神经内分泌肿瘤学会 (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) 顾问委员会委员，欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 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 (International Neuroendocrine Cancer Alliance, INCA) 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，中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会常委，中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 罕见肿瘤专家委员会常委，中国抗癌协会理事，中国胰腺病学会理事，上海市抗癌协会常务理事，ENETS官刊 *Journal of Neuroendocrinology* 高级编委，*Journal of Pancreatology* 编委，《中国癌症杂志》编委。

2025年胰腺神经内分泌肿瘤研究热点

高鹤丽¹，徐近¹，陈洁²，虞先濬¹

1. 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，上海 200032；
2. 复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤中心，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasm, PanNEN) 的发病率逐年上升，其临床表现、生物学行为及诊疗策略具有高度异质性，一直是临床诊疗和研究的重点。根据分化程度，PanNEN可分为分化好的神经内分泌瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor, PanNET) 和分化差的神经内分泌瘤

基金项目：无。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：不需要

知情同意：不需要

引用本文：高鹤丽，徐近，陈洁，等. 2025年胰腺神经内分泌肿瘤研究热点 [J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(1): 27-34.

CC协议: CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: no.

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required

(pancreatic neuroendocrine carcinoma, PanNEC)。本文基于2025年新发表的高影响力文献及欧洲神经内分泌肿瘤学会年会、美国临床肿瘤学会年会等国际会议内容,系统梳理该领域年度关键进展。本综述的最新进展主要体现在以下方面:在治疗策略上,对小PanNET (≤ 2 cm)的主动监测和手术指征进一步细化,形成更精准的分层管理共识;在药物治疗方面,新型核素疗法、靶向药物联合方案及免疫联合治疗在临床试验中展现出潜力;在诊断和预后评估方面,人工智能 (artificial intelligence, AI) 辅助的病理学图像分析和影像组学在肿瘤分级、增殖指数预测及风险分层中实现突破;在基础研究方面,分子机制探索揭示了新的生物标志物和潜在治疗靶点。本文旨在整合上述进展,为PanNEN的个体化临床决策提供参考,并对未来研究方向予以展望。

[关键词] 胰腺神经内分泌肿瘤;核素治疗;人工智能;分级;靶向药物

中图分类号: R735.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.01.002

Cite this article: GAO H L, XU J, CHEN J, et al. Research hotspots of pancreatic neuroendocrine neoplasm in 2025 [J]. Chin Oncol, 2026, 36(1): 27-34.

CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

Research hotspots of pancreatic neuroendocrine neoplasm in 2025 GAO Heli¹, XU Jin¹, CHEN Jie², YU Xianjun¹ (1. Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Center for Neuroendocrine Tumors, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xianjun E-mail: yuxianjun@fudanpci.org; CHEN Jie E-mail: chen0jie@hotmail.com

[Abstract] The incidence of pancreatic neuroendocrine neoplasm (PanNEN) has been increasing annually. Their clinical manifestations, biological behavior, and management strategies are highly heterogeneous, making them a persistent focus in both clinical practice and research. Based on differentiation, PanNENs can be classified into well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (PanNET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PanNEC). This review systematically summarizes key annual advances in the field, drawing on high-impact literature published in 2025 and content from international conferences such as the European Neuroendocrine Tumor Society Congress and the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. The latest developments highlighted in this review are mainly reflected in the following aspects: treatment strategies, active surveillance and surgical indications for small PanNET (≤ 2 cm) have been further refined, leading to a more precise consensus on stratified management; in pharmacotherapy, novel radionuclide therapies, targeted drug combinations, and immunocombination therapies have shown promise in clinical trials; in diagnosis and prognostic assessment, artificial intelligence (AI)-assisted pathological image analysis and radiomics have achieved breakthroughs in tumor grading, proliferation index prediction, and risk stratification; in basic research, explorations into molecular mechanisms have revealed new biomarkers and potential therapeutic targets. This review aims to integrate these advances to provide a reference for individualized clinical decision-making in PanNEN and to offer perspectives on future research directions.

[Key words] Pancreatic neuroendocrine tumor; Radionuclide therapy; Artificial intelligence; Grading; Targeted therapy

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasm, PanNEN) 占有胰腺肿瘤的1%~2%,其临床表现、生物学行为及预后具有高度异质性^[1],长期以来给临床诊疗带来巨大挑战。根据分化程度, PanNEN可分为分化好的神经内分泌瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor, PanNET) 和分化差的神经内分泌癌 (pancreatic neuroendocrine carcinoma, PanNEC)。根据核分裂象和Ki-67增殖指数分成G1、G2和G3级。根据激素分泌和临床症状,可以分为功能性PanNET (functioning PanNET, F-PanNET) 和无功能性PanNET (non-functioning PanNET, NF-PanNET)。近年来,随着新药与新技术的研发、人工智能 (artificial intelligence, AI) 技术

在医学领域的应用,以及分子生物学研究的深入, PanNEN的诊疗策略正经历深刻变革。手术指征的个体化、微创手术与消融技术的推广、肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)、新型靶向药物治疗的探索,以及AI技术在影像学分析、病理学分级及预后预测中的潜力,均成为年度研究热点。本文系统梳理2025年PanNEN领域的重要研究进展,以期为临床实践提供参考。

1 小PanNET治疗策略迈向多维度分层管理

小PanNET (通常指直径 ≤ 2 cm) 的治疗决策始终是临床争论的热点,其核心在于“过度治疗致胰腺功能丧失”与“治疗不足致肿瘤进展”的两难。2025年的研究突破传统“以大小定策略”

的模式，验证了通过整合肿瘤功能状态和分子标志物构建多维度分层治疗体系的设想，并拓展了手术外的局部治疗选择，为小肿瘤的治疗管理提供更多循证医学证据。

回顾性研究^[2]的数据显示，即使肿瘤直径 ≤ 2 cm，仍存在5.1%的淋巴结转移率和2.1%的远处转移率。因此，仅凭肿瘤大小无法准确预测所有肿瘤的生物行为，需结合分子特征进一步优化风险分层。其中，ATRX/DAXX蛋白丢失和端粒替代延长是小NF-PanNET的独立不良预后因素，其预测转移风险的价值优于肿瘤大小，且可通过术前活检及免疫组织化学染色进行可靠的检测，有助于识别小而高危的肿瘤^[3]。此外，超声内镜（endoscopic ultrasound, EUS）在小肿瘤管理中可能优于其他影像学手段，EUS可直观地判断并排除其他恶性肿瘤或存在胰管梗阻等高危特征。EUS对于 ≤ 10 mm的肿瘤检出率显著高于增强计算机断层成像（computed tomography, CT）（92.3% vs 83.3%），同时对于 ≤ 10 mm的肿瘤，EUS引导细针穿刺抽吸术（EUS-guided fine needle aspiration, EUS-FNA）的分级与手术切除标本病理学分级的一致率可达87.5%^[4]。因此对于 ≤ 10 mm的PanNET，建议首选EUS检查，必要时行EUS-FNA以明确分级。

有meta分析^[5]显示，对于 < 10 mm的NF-PanNET患者，手术与非手术的1、3、5及10年生存率差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。因此对于 < 10 mm的NF-PanNET，临床随访是合理选择。而对于11~20 mm的NF-PanNET，淋巴结转移率接近9%，手术可提供准确分期并清除潜在转移灶，改善患者预后^[6]。在术式选择时，胰腺功能保留是核心考量。对于距主胰管 > 3 mm的小PanNET，在肿瘤控制方面腹腔镜切除术与标准胰腺切除术相当，但腹腔镜切除术能更好地保留胰腺内分泌功能，显著降低术后新发糖尿病的风险^[7]。值得注意的是，一项基于美国国家癌症数据库的回顾性研究^[8]显示，针对10~20 mm的高分化NF-PanNET，肿瘤位置和脉管侵犯是影响腹腔镜切除术切缘的关键因素，临床上需重点评估以确保R0切除，这为个体化选择术式提供了重要参考。对于非遗传性F-PanNET（如胰岛素瘤、胃泌素瘤等），即使肿瘤较小，也应积极手术。胰岛素瘤极少转移或复发，患者预后极佳，可优先选择腹腔镜切除术，无需行常规淋巴结清扫^[9]。

除手术外，2025年研究还拓展了小PanNET

的非手术治疗选择，为手术高风险（如高龄、多系统合并症等）或拒绝手术的患者提供了非手术替代治疗方案。有前瞻性研究^[10]评估了立体定向放射治疗（stereotactic body radiotherapy, SBRT）的耐受性和有效性，结果显示， < 2 cm的NF-PanNET应用SBRT的客观缓解率（objective response rate, ORR）达40%，且无2级以上不良反应，无局部复发或远处转移。另有前瞻性研究证实，EUS引导射频消融术（EUS-guided radiofrequency ablation, EUS-RFA）^[11]和EUS引导乙醇注射^[12]治疗 ≤ 15 mm的G1级PanNET安全有效，尤其适合于肿瘤距离主胰管 > 2 mm、拒绝手术或存在手术禁忌证、希望保留胰腺功能的患者。此外，有回顾性研究^[13]也支持生长抑素类似物（somatostatin analogues, SSA）治疗小PanNET，数据显示，SSA治疗 ≤ 2 cm的G1/G2级NF-PanNET患者的中位无进展生存期（progression-free survival, PFS）显著优于主动监测组（未达到 vs 84.7个月），且SSA组无疾病进展事件，而主动监测组有9例（21.9%）出现疾病进展或死亡。SSA可能作为低危小PanNET的主动控制手段，为临床治疗提供更多灵活选择。

综上，小PanNET的治疗决策应结合肿瘤特征、患者基本情况及治疗中心经验，构建基于多学科讨论的多维度决策模式。低风险患者（G1级、 < 1 cm、无症状）可首选主动监测。高风险或年轻患者（G2级、1~2 cm、有增长迹象）考虑手术治疗，手术高风险者则可选择SBRT、EUS-RFA或SSA。

2 药物治疗进展

2025年PanNEN治疗领域涌现出多项突破性方案，集中体现在PRRT、靶向药物及免疫联合治疗的创新方面。同时临床开始关注患者生活质量（quality of life, QoL），推动诊疗从生存导向转变为生存与质量并重。

PRRT作为PanNET的重要治疗手段，2025年在药物研发和治疗时机选择方面均取得突破。中国首个针对放射性核素偶联药物XTR008（无载体添加的¹⁷⁷Lu-Dotatate）的Ⅲ期临床试验^[14]结果在欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）大会上公布，该研究对比了单纯PRRT与高剂量SSA治疗G1/G2级晚期胃肠胰NET（gastrointestinal pancreatic-NET, GEP-NET）的疗效，结果显示，与对照组相比，XTR008组疾病进展或死亡风险显著降低94%，

中位PFS未达到, ORR达43.4%, 所有预设亚组(包括年龄、性别、原发部位、肿瘤分级、既往SSA治疗时长)均有获益。XTR008组治疗相关不良反应以轻至中度血液系统毒性为主, 且多数可恢复。既往研究设计和国际指南^[15-16]中PRRT常需联合SSA。本研究通过严谨的Ⅲ期临床试验证实, 单独PRRT治疗即可带来显著获益。另一项Ⅲ期COMPETE试验^[17]进一步验证了PRRT相对于靶向药物的优势, ¹⁷⁷Lu-Edotreotide相较于依维莫司, 能显著改善G1/G2级GEP-NET患者的中位PFS(23.9个月 vs 14.1个月)和ORR(21.9% vs 4.2%), 且安全性更优。

PRRT治疗时机也从后线前移, 新辅助PRRT在不可切除或转移性GEP-NET中显示出潜在的转化手术价值, 尤其适用于胰腺来源、生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)高表达的患者^[18]。此外, PRRT再治疗和疗效预测工具的研发进一步推动了个体化治疗进程。初始PRRT有效后进展但仍保持SSTR表达的GEP-NET患者, 再次PRRT可带来19个月的中位PFS获益, 且无明显肾功能和血液学毒性^[19]。除β射线发射同位素¹⁷⁷Lu标记药物外, α射线发射同位素²¹²Pb标记的放射性药物也显示出积极疗效。ALPHAMEDIX 02研究^[20]显示, PRRT初治的GEP-NET患者应用²¹²Pb-DOTAMTATE治疗的ORR达57.1%, 2年PFS率为71.3%。在既往接受过PRRT治疗的患者中, ORR仍达30.8%。这为PRRT进展后的患者提供了新选择。首个基于大样本(447例)的PANEN列线图整合了诊断至PRRT时间、肝功能水平、体能评分、体重变化等多维度指标, 能精准预测转移性PanNEN患者接受PRRT后的总生存期(overall survival, OS)^[21], 该工具可帮助医师评估患者的获益风险比, 为PRRT时机选择提供客观依据, 避免不必要的治疗延迟。

在靶向药物方面, 针对中国患者的本土化数据与晚期PanNET后线治疗均有突破。索凡替尼的两项Ⅲ期研究(SANET-ep、SANET-p)终期分析显示, 受69%安慰剂组患者交叉治疗影响, 最终OS差异无统计学意义(50.1个月 vs 46.8个月, $P>0.05$), 但交叉校正分析提示索凡替尼可能带来OS获益(52.6个月 vs 38.6个月), 长期安全性良好^[22]。索凡替尼为中国晚期PanNET患者提供了本土化的治疗选择, 且在临床实践中调整剂量具有可行性。卡博替尼的Ⅲ期临床试验则填补了晚期PanNET后线治疗的空白, 既往接受过

卡博替尼治疗的进展期PanNET患者的中位PFS为13.8个月, 较安慰剂组患者延长近3倍, 主要不良反应为高血压、疲劳、腹泻, 安全性可控^[23]。卡博替尼为晚期PanNET后线治疗带来新选择, 尤其适合于既往接受过PRRT、依维莫司或舒尼替尼治疗的患者。此外, Ⅲ期STARTER-NET研究(JCOG1901)^[24]为联合治疗提供了新方向, 对于预后不良的G1/G2级GEP-NET, 依维莫司联合兰瑞肽治疗的中位PFS显著优于依维莫司单药(28.4个月 vs 15.4个月), ORR也更高(26.8% vs 8.7%)。靶向治疗联合SSA可实现“1+1>2”的效果, 尤其适合肿瘤负荷较大或进展风险高的患者。值得注意的是, 缺氧诱导因子-2α(hypoxia-inducible factor 2 alpha, HIF-2α)抑制剂贝组替凡(belzutifan)的研究提示靶点选择需精准, Ⅱ期LITESPARK-004研究^[25]显示, 在希佩尔-林道病(von Hippel-Lindau disease, VHL)相关肿瘤中, PanNET的ORR达90%, 5年随访数据显示, belzutifan长期疗效持久且安全性可控。但非VHL相关肿瘤的Ⅱ期LITESPARK-015研究^[26]显示, 非VHL相关的散发性晚期PanNET队列, ORR仅为10%, 中位PFS为3.9个月, 抗肿瘤活性有限。

PanNET应用免疫检查点抑制剂的疗效不佳, 但通过人群筛选与联合预处理, 免疫治疗找到了新的突破口。SWOG S1609 DART试验^[27]中, 伊匹木单抗联合纳武利尤单抗在经治PanNEN患者中的疗效显示, 临床获益率为26%, 3例患者获得超过2年的长期缓解, 且疗效不限于高级别肿瘤, 中低级别肿瘤患者也可获益, 进一步研究发现, 肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)高可能预测疗效, 外周T细胞激活与缓解相关, 而程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)表达与疗效无关。该方案为标准治疗(SSA、依维莫司、化疗)失败的难治性PanNEN患者提供了后线治疗选择, 免疫治疗的关键在于通过TMB等生物标志物筛选获益人群。烷化剂(如替莫唑胺等)预处理可能与免疫治疗有协同作用。国际多中心回顾性研究^[28]显示, 烷化剂治疗后常出现TMB升高和错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR), 在64例接受免疫治疗的患者中, 总体ORR为17%, 而高TMB亚组的ORR为30%, dMMR亚组的ORR为44%, 且中位PFS更长。烷化剂可能诱导超突变状态, 这为筛选化疗联合免疫治疗的潜在获益人群提供了理论依据。

2025年的研究也更多地关注如何提高患者的QoL并减轻不良反应,推动诊疗向生存与质量并重转变。首项使用欧洲癌症研究与治疗组织(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) PanNET特异性问卷的研究^[29]旨在评估PanNET术后患者的长期QoL,结果显示,患者总体QoL良好,但老年、合并糖尿病、接受标准切除术(而非剜除术)、胃泌素瘤/NF-PanNET患者QoL更差,主要表现为疲劳、胰腺外分泌功能不全(如消化不良等)。关于姑息性手术后SSA恢复时机的回顾性研究^[30]显示,低危患者(如小肠NET、无骨转移等)可术后观察推迟SSA治疗,疾病进展后再使用SSA仍能获得37个月的较长PFS,而高危患者(胰腺原发、骨转移、高Ki-67增殖指数)需早期恢复SSA并准备后续治疗。这一策略既避免了低危患者长期使用SSA的不良反应,又确保了高危患者的肿瘤控制,实现了疗效与安全性的平衡。此外,针对手术风险高而无法手术的可切除PanNET患者应用SSA的单中心回顾性研究^[31]显示,对于局限性、可切除、Ki-67增殖指数 $\leq 5\%$ 且⁶⁸Ga-艾多曲肽-正电子发射断层成像(⁶⁸Ga-edotreotide positronemission tomography, ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET)阳性的PanNET患者,因高龄、严重并发症导致无法手术,初始治疗使用SSA的中位OS达68.5个月,20%的患者肿瘤缩小至 < 2 cm并中止SSA治疗。SSA不仅能控制肿瘤进展,还可能使部分患者获得降期甚至停药的机会,显著改善QoL。

3 AI依托下影像学 and 病理学检查的精准评估

病理学分级是PanNET诊断的基石。2025年的病理学研究围绕Ki-67增殖指数和AI辅助下的分级优化展开,同时聚焦预后评估体系优化和新型生物标志物挖掘,旨在规范病理学检查和分级标准,引入分子标志物提升预后分层的准确性和临床实用性。

Ki-67增殖指数作为PanNET分级的核心指标之一,其分级细化和计数方法备受关注。一项回顾性研究^[32]通过对904例手术切除的PanNET患者进行长期(平均8.8年)随访,系统分析了影响预后的病理学因素,提出G2级应进一步细分为G2a级(Ki-67增殖指数为 $3\% \sim < 10\%$)和G2b级(Ki-67增殖指数为 $10\% \sim \leq 20\%$),G2a级患者的10年OS率达68%,5年复发率为25%,而G2b级患者的10年OS率仅为44%,5年复发率为62%,两者预后差异显著。该细分方案为个体化

治疗策略制定、临床试验设计和预后评估提供了重要依据。AI在Ki-67增殖指数和分级中可以起到增效作用。有研究^[33]整合H-E染色与Ki-67免疫组织化学染色图像的深度学习模型,对GEP-NEN进行自动化世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分级,结果显示,在融合H-E与Ki-67免疫组织化学染色图像信息后,模型准确率为83.0%,且与病理科医师的分级一致。值得注意的是,约25%的病理科医师判定为G1级的病例被模型判定为更高级别,生存分析揭示这一“高判”亚组患者的中位OS显著短于模型判定为G1级的患者(4.22年 vs 10.13年)。这表明AI有望识别出传统评估难以察觉的高风险G1级患者亚群,从而提供额外的预后信息。

此外,Ki-67增殖指数存在瘤内异质性,热点计数均值(5.0%)是随机计数均值(2.1%)的2倍以上。有6%的病例因计数方法不同导致分级变化,且所有G3级病例在随机计数中被漏诊^[34]。建议临床规范使用热点计数法,详细报告具体Ki-67增殖指数,避免因检测方法差异导致治疗决策偏差。除空间异质性外,转移性panNET还存在时间异质性。在疾病进展过程中,常发生Ki-67增殖指数升高和分级升级,81.3%的病例Ki-67增殖指数升高,50%从G2级升级为G3级。部分患者出现氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)亲和性增强或SSTR表达变化,甚至出现新的激素分泌(如降钙素、胃泌素等)^[35]。因此,建议在疾病进展时重新进行病理学和影像学检查,并重新检测激素水平,尤其是在考虑临床试验或治疗策略转换时。

新型生物标志物进一步完善了PanNET的风险分层和治疗选择体系。一项多中心研究^[36]显示,神经周围侵犯是PanNET术后的独立不良预后因素。微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)也是一个不良预后因素,MVI阳性患者的中位OS显著短于MVI阴性患者(12.0个月 vs 37.5个月)。基于CT门静脉期图像特征(周围组织侵犯、绝对强化值、相对强化比率)可预测PanNET的MVI状态^[37]。术前预测模型可用于识别NF-PanNET术后出现早期复发的高风险群体。一项多中心回顾性研究^[38]纳入496例可手术的NF-PanNEN患者,构建模型包含肿瘤性静脉血栓、Ki-67增殖指数 $\geq 5\%$ 、肿瘤直径 ≥ 3 cm、影像学检查提示淋巴结转移等预测因子,训练队列的曲线下面积(area under curve, AUC)达0.91,验证队列的AUC为0.84,可有效地识别术后24

个月内复发的高风险患者, 该研究首次提出“生物学临界可切除”概念, 即肿瘤在解剖学上可切除, 但存在高风险特征, 提示生物学行为恶劣和早期复发风险。在治疗方面, DAXX/ATRX可作为疗效预测的生物标志物。PanNET体外实验和临床回顾性研究^[39]显示, DAXX/ATRX蛋白缺失会导致缺血抵抗和放射敏感。DAXX/ATRX突变是预测经动脉放射栓塞(transarterial radioembolization, TARE)疗效的独立正向生物标志物, DAXX/ATRX突变型PanNET对TARE更敏感, 可能更适合选择TARE, DAXX/ATRX野生型PanNET对经动脉栓塞(transarterial embolization, TAE)/经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)可能更敏感^[39]。

AI技术通过整合影像学特征, 实现PanNEN诊断分级、转移风险预测的无创化和精准化^[40]。EUS是PanNEN诊断的核心手段, 一项回顾性研究^[41]使用44例患者的803张EUS图像构建卷积神经网络模型, 预测PanNET分级的总体准确率达96.19%, 灵敏度为94.29%、特异度为97.14%, 尤其在G3级肿瘤中表现最佳(准确率为98.05%)。这表明AI可挖掘EUS图像中的细微特征, 可作为取样困难或手术风险高的患者的无创性分级工具。多频磁共振弹性成像在预测PanNEN病理学分级中也有研究, 一项前瞻性单中心研究^[42]数据显示, 门脉期相对强化程度和肿瘤硬度是预测高级别PanNEN的独立因素, 联合模型的预测性能最优, AUC达0.930, 灵敏度为95.0%, 特异度为82.9%。多频磁共振弹性成像提供的肿瘤硬度和流动性参数可显著提升对PanNEN病理学分级的预测能力。此外, CT影像组学在区分G1级与G2/G3级PanNET方面也有突破, 在保持高灵敏度的同时提升特异度, 可作为临床辅助决策的有力工具^[43]。另一项基于CT的列线图模型用于术前预测PanNET分级, 预测因子包含肿瘤边界、肿瘤大小、神经内分泌症状和门脉期强化比率, 为临床提供了简单无创的分级预测工具^[44]。

目前, AI要真正地应用于临床实践, 需解决三大问题: 一是推动影像和病理学数据标准化, 确保多中心数据的一致性; 二是开展前瞻性多中心研究, 验证模型的有效性和稳定性; 三是提升模型的临床可解释性, 增强临床医师的信任度, 如结合病理或分子标志物解释AI预测的生物学依据。只有突破这些瓶颈, AI才能从研究工具真

正转变为临床常规辅助手段。

4 基础研究分子机制和潜在靶点挖掘

2025年的PanNEN基础研究聚焦于肿瘤微环境重塑、信号转导通路调控及分子亚型解析, 通过蛋白质基因组学、类器官模型等技术, 揭示疾病进展机制并挖掘潜在治疗靶点, 为精准治疗提供理论支撑。

复旦大学附属肿瘤医院通过对NF-PanNET进行全面的组学整合分析(基因组、转录组、蛋白质组、磷酸化蛋白质组), 首次系统绘制了NF-PanNET的蛋白质基因组图谱, 确认了NF-PanNET中的高频突变基因: *MEN1* (32%)、*DAXX* (17%)和*ATRX* (15%), 通过机器学习模型筛选出GNAO1、INA和VCAN三蛋白预后模型, 定义了4种具有不同生物学特征和治疗敏感性的分子亚型, 其中CDK5在所有亚型中普遍激活, 是潜在广谱靶点, CDK5抑制剂在类器官和PDX模型中显示有效, C4亚型对mTOR抑制剂依维莫司敏感^[45]。复旦大学附属肿瘤医院的另一项研究^[46]聚焦于预后更差的低肿瘤间质比PanNET患者亚群, 发现PanNET通过分泌载脂蛋白E (apolipoprotein E, ApoE), 经内皮细胞上的SCARB1受体重塑肿瘤微环境, 促进肿瘤进展。mTOR抑制剂可抑制ApoE分泌, 增强基质靶向药物PEGPH20的疗效, 为临床治疗提供启示。

5 总结与展望

2025年, PanNEN诊疗领域的“精准化”进程加速。小PanNET的治疗突破“大小单一论”, 引入分子标志物和新型局部治疗技术实现分层管理。核素治疗、靶向治疗及免疫治疗领域均有高质量临床试验数据, 为晚期患者带来新希望。在病理学和影像学诊断方面, AI加持分级和预后评估, 提升诊断和预后判断准确性; 在基础研究方面, 通过多组学和肿瘤微环境机制, 挖掘PanNET分子亚型与潜在靶点。这些进展共同推动了PanNEN诊疗从经验医学向精准医学转型, 为患者带来更优的生存质量获益。

未来需进一步推动精准分层策略, 将ATRX/DAXX蛋白状态、Ki-67增殖指数等分子指标与影像学特征纳入多维度分层管理。强化多学科协作模式, 建立覆盖从筛查、诊断、治疗到随访的全周期标准化路径, 针对不可切除肿瘤的转化治疗、高危患者的术后辅助治疗等临床痛点形成共

识。此外，未来还需要通过更多高质量临床研究，验证AI技术的标准化和可解释性，推动其从科研工具转变为常规辅助手段。药物研发应侧重新型联合治疗方案的探索，如核素治疗与靶向药物的联合、免疫治疗与烷化剂的协同应用等，同时探索肿瘤异质性、微环境调控及耐药机制，发掘新的药物靶点。希望通过跨学科协作、技术创新及患者全程管理，进一步提升PanNEN的治疗水平，实现从“治疗疾病”到“健康管理”的跨越。

第一作者：

高鹤丽 (ORCID: 0000-0001-6094-5776)，博士，副主任医师。

通信作者：

虞先濬 (ORCID: 0000-0002-1042-3694)，博士，主任医师，复旦大学附属肿瘤医院院长，E-mail: yuxianjun@fudanpci.org；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，E-mail: chen0jie@hotmail.com。

作者贡献声明：

高鹤丽：收集资料，文章撰写；徐近，陈洁：文章修改和指导；虞先濬：选题和基金支持。

[参 考 文 献]

- [1] DASARI A, WALLACE K, HALPERIN D M, et al. Epidemiology of neuroendocrine neoplasms in the US[J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(6): e2515798.
- [2] BECHTIGER F A, NIEBEN A, HINZ U, et al. Indications and outcome of surgery for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine neoplasms (≤ 2 cm) [J]. *Surgery*, 2025, 188: 109730.
- [3] VERSCHUUR A V D, CHEN L, NIEVEEN VAN DIJKUM E J, et al. Management of patients with small pancreatic neuroendocrine tumors from a biomarker and surgical perspective [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2025, 32(5): e240305.
- [4] HIRANO T, SERIKAWA M, ISHII Y, et al. Clinicopathological features of small pancreatic neuroendocrine neoplasms 10 mm or smaller[J]. *Diagnostics*, 2025, 15(19): 2423.
- [5] KHAJEH E, SHAHRBAF M, APOSTOLIDIS L, et al. Surgical versus nonsurgical management of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2025, 32(10): 7532-7549.
- [6] HU H Y, CHEN C Y, ZHENG Z B, et al. Prognostic factors and management approaches for small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: Insights from SEER data [J]. *J Invest Surg*, 2025, 38(1): 2528340.
- [7] MIURA T, AOKI S, MAEDA S, et al. Laparoscopic enucleation vs. pancreatectomy for small pancreatic neuroendocrine neoplasms: long-term functional and oncological outcomes [J]. *Surg Endosc*, 2025, 39(11): 7407-7416.
- [8] SALEHI O, SOMASUNDAR P, ESPAT N J, et al. Well-differentiated grade 1 and 2 nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumor: consideration of additional factors to aid treatment decision-making[J]. *Am J Surg*, 2025, 250: 116622.
- [9] TAN Q Q, LIU L, LIU X B, et al. Prognosis of small pancreatic neuroendocrine neoplasms: functionality matters [J]. *Am J Surg*, 2025, 246: 116302.
- [10] LÓPEZ GONZALEZ M, HERNANDO-REQUEJO O, CIERVIDE JURÍO R, et al. Prospective study on stereotactic body radiotherapy for small pancreatic neuroendocrine tumors: tolerance and effectiveness analysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2025, 27(1): 377-385.
- [11] MATSUMOTO K, UCHIDA D, TAKEUCHI Y, et al. Efficacy and safety of endoscopic ultrasonography-guided radiofrequency ablation of small pancreatic neuroendocrine neoplasms: a prospective, pilot study[J]. *DEN Open*, 2025, 5(1): e70073.
- [12] MATSUMOTO K, KATO H, ITOI T, et al. Efficacy and safety of endoscopic ultrasonography-guided ethanol injections of small pancreatic neuroendocrine neoplasms: a prospective multicenter study[J]. *Endoscopy*, 2025, 57(4): 321-329.
- [13] MARATTA M G, CHILOIRO S, RAI A S, et al. Somatostatin analogs versus active surveillance in small pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Pancreas*, 2025, 54(6): e524-e529.
- [14] XU J, CHEN J, SONG S, et al. (177)Lu-Dotatate versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of patients with advanced, grade 1-2, well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (XT-XTR008-3-01): an open-label, randomised, phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(12): 1458-1467.
- [15] SINGH S, HALPERIN D, MYREHAUG S, et al. [¹⁷⁷Lu] Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2024, 403(10446): 2807-2817.
- [16] STROSBURG J R, CAPLIN M E, KUNZ P L, et al. (177)Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): 1752-1763.
- [17] CAPDEVILA J. Efficacy, safety and subgroup analysis of [¹⁷⁷Lu]-edotreotide vs everolimus in patients with grade 1 or grade 2 GEP-NETs: phase 3 COMPETE trial [C]. *ESMO Congress*, 2025.
- [18] KASHYAP R, RAJA S, ADUSUMILLI A, et al. Role of neoadjuvant peptide receptor radionuclide therapy in unresectable and metastatic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms: a scoping review [J]. *J Neuroendocrinol*, 2025, 37(3): e13425.
- [19] KASHYAP R, ALIPOUR R, BOEHM E, et al. Safety and efficacy of re-treatment with [¹⁷⁷Lu] Lu-DOTA-octreotate radionuclide therapy in progressive gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours—a single centre experience [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 52(10): 3672-3681.
- [20] STROSBURG J R, NAQVI S, COHN A, et al. 10320 Efficacy and safety of targeted alpha therapy 212Pb-DOTAMTATE in patients with unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) previously treated with

- peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): results of a phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S670.
- [21] SINGH A, SANDULEANU S, KULKARNI H R, et al. The PANEN nomogram: clinical decision support for patients with metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasm referred for peptide receptor radionuclide therapy [J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1514792.
- [22] XU J M, SHEN L, LI J, et al. Surufatinib in advanced neuroendocrine tumours: final overall survival from two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies (SANET-ep and SANET-p) [J]. *Eur J Cancer*, 2025, 222: 115398.
- [23] CHAN J A, GEYER S, ZEMLA T, et al. Phase 3 trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(7): 653–665.
- [24] HIJIOKA S, HONMA Y, MACHIDA N, et al. A phase III study of combination therapy with everolimus plus lanreotide versus everolimus monotherapy for unresectable or recurrent gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (JCOG1901, STARTER-NET)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4_suppl): 652.
- [25] SRINIVASAN R, ILIOPOULOS O, BECKERMANN K E, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(5): 571–582.
- [26] CAPDEVILA J, ARTAMONOVA E, DE JESUS ACOSTA A, et al. Belzutifan for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (panNETs): Results from cohort A2 of the phase II LITESPARK-015 study [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1008–S1009.
- [27] PATEL S P, FISHER J, CHAE Y K, et al. Phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) SWOG S1609: pancreatic neuroendocrine neoplasm (PNEN) cohort [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(6): e011760.
- [28] DE MESTIER L, HALFDANARSON T R, APOSTOLIDIS L, et al. Immunotherapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors with high mutational burden and mismatch repair alterations following treatment with alkylating chemotherapy [J]. *Endocr Pathol*, 2025, 36(1): 42.
- [29] MILANETTO A C, ARMELLIN C, GASPARINI D, et al. Quality of life after pancreatic surgery for neuroendocrine tumors of the pancreas: observational study of long-term outcomes [J]. *Cancers*, 2025, 17(19): 3205.
- [30] MICHELAKOS T, TOBIAS J, ABOU AZAR S, et al. Evaluating the role of postoperative long-acting somatostatin analog therapy in patients with metastatic neuroendocrine tumors undergoing surgical debulking [J]. *Surgery*, 2026, 189: 109762.
- [31] LANDONI L, PAIELLA S, MARCHETTI A, et al. Somatostatin analogs for resectable pancreatic neuroendocrine tumors in high-risk surgical patients: data from a single-center cohort [J]. *Pancreatol*, 2025, 25(3): 450–457.
- [32] KIEMEN A L, YOUNG E D, BLACKFORD A L, et al. Prognostic features in surgically resected well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of 904 patients with 7882 person-years of follow-up [J]. *Endocr Pathol*, 2025, 36(1): 24.
- [33] HADJIFARADJI A, DIAZ-STEWART M, CHU J, et al. A deep learning framework for classification of neuroendocrine neoplasm whole slide images [J]. *Cancers*, 2025, 17(18): 2991.
- [34] EREN O C, OHIKE N, TUNCEL D, et al. Intratumoral heterogeneity of Ki67 index and its impact on the diagnosis and prognostication of pancreatic neuroendocrine tumors: hot-spot count differs significantly from random-area count [J]. *Endocr Pathol*, 2025, 36(1): 36.
- [35] MOLLAZADEGAN K, BOTLING J, SKOGSEID B, et al. The impact of re-characterizing metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: a prospective study [J]. *J Neuroendocrinol*, 2025, 37(8): e70040.
- [36] XU H, HOU J J, XIANG J X, et al. Perineural invasion worsens long-term outcomes of pancreatic neuroendocrine tumors following surgical resection [J]. *Ann Surg Oncol*, 2026, 33(2): 1586–1594.
- [37] CHEN H Y, PAN Y, LI Y W, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in pancreatic neuroendocrine tumors through analysis of portal venous phase CT images [J]. *Insights Imaging*, 2025, 16(1): 206.
- [38] PARTELLI S, GUARNERI G, RANCOITA P M V, et al. Defining biological borderline resectable non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PanNETs): a predictive model for preoperative assessment of early recurrence risk [J]. *Ann Surg*, 2025, 282(5): 734–741.
- [39] PUZZUOLI, SOLIVIO C, YUAN G, et al. Loss of DAXX/ATRX protein expression results in ischemia resistance and radiation sensitivity in pancreatic neuroendocrine tumor cells and is associated with improved response to trans-arterial radioembolization [J]. *Neuroendocrinology*, 2025, 115(9): 730–740.
- [40] MEROLA E, FANCIULLI G, PES G M, et al. Artificial intelligence for prognosis of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Cancers*, 2025, 17(12): 1981.
- [41] KIREMITCI S, SEVEN G, SILAHTAROGLU G, et al. The role of artificial intelligence and deep learning in determining the histopathological grade of pancreatic neuroendocrine tumors by using EUS images [J]. *Endosc Ultrasound*, 2025, 14(2): 48–56.
- [42] YUAN J X, LIU J W, WEN T T, et al. Added value of multifrequency magnetic resonance elastography in predicting pathological grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Insights Imaging*, 2025, 16(1): 119.
- [43] TIXIER F, LOPEZ-RAMIREZ F, BLANCO A, et al. Diagnostic performance of combined conventional CT imaging features and radiomics signature in differentiating grade 1 tumors from higher-grade pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Cancers*, 2025, 17(6): 1047.
- [44] WANG L Q, ZHAO X T, ZHU W X, et al. Development and validation of a CT-based nomogram to preoperative prediction of pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) grade [J]. *Abdom Radiol*, 2025, 50(11): 5242–5252.
- [45] JI S R, CAO L H, GAO J, et al. Proteogenomic characterization of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors unravels clinically relevant subgroups [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(4): 776–796.e14.
- [46] LOU X, SHI Y H, ZHAO F M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors secrete apolipoprotein E to induce tip endothelial cells that remodel the tumor-stroma ratio and promote cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(15): 2805–2819.

(收稿日期: 2025-11-17 修回日期: 2025-12-17)

(责任编辑: 李广涛)